

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

TEA

INTERNATIONAL BUREAU
Assista
United St
Office
Box PCT
Washington, D.C. Trademark
ÉTATS-UNIS D'AME.

in its capacity as e.

Date of mailing (day/month/year) 22 October 1999 (22.10.99)	Applicant's or agent's file reference PCT 980-019/aw
International application No. PCT/EP99/00696	Priority date (day/month/year) 03 February 1998 (03.02.98)
International filing date (day/month/year) 03 February 1999 (03.02.99)	
Applicant MORRIS, Peter et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
11 August 1999 (11.08.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Form PCT/IB/331 (July 1992)

Authorized officer

Claudio Borton

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

2913224

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C12N 15/29, 15/11, 15/82, 15/86, 5/10, 1/21, C07K 14/42, A61K 31/70, 38/16, 48/00	A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/40109 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. August 1999 (12.08.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00696 (22) Internationales Anmeldedatum: 3. Februar 1999 (03.02.99) (30) Prioritätsdaten: 198 04 210.8 3. Februar 1998 (03.02.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BIOSYN ARZNEIMITTEL GMBH [DE/DE]; Schorndorfer Strasse 32, D-70702 Fellbach (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MORRIS, Peter [GB/GB]; 5 Penicuik Road Roslin, Midlothian EH25 9LJ (GB). STIEFEL, Thomas [DE/DE]; Steinkopfstrasse 22, D-70184 Stuttgart (DE). VOELTER, Wolfgang [DE/DE]; Panora- mastrasse 71, D-72070 Tübingen (DE). WELTERS, Peter [DE/DE]; Kölsumer Weg 33, D-41334 Nettetal (DE). (74) Anwalt: VOGELSANG-WENKE, Heike; Grünecker, Kinkeldey, Stockmair & Schwanhäusser, Maximilianstrasse 58, D-80538 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe- richts: 7. Oktober 1999 (07.10.99)
(54) Title: RECOMBINANT MISTLETOE LECTINES		
(54) Bezeichnung: REKOMBINANTE MISTELLEKTINE (57) Abstract <p>The invention relates to a method for producing mistletoe lectine polypeptides in homologous and heterologous host systems and to mistletoe lectine peptides as such. In addition, nucleic acid molecules are used for coding the mistletoe polypeptides. The invention also relates to pharmaceutical compositions which comprise said mistletoe lectine polypeptides or mistletoe nucleic acids. In order to produce numerous mistletoe isoenzymes contained in natural mistletoe extract in sufficient amounts, said isoenzymes being able to trigger antitumorigenic and mood enhancing effects, the invention also provides a method which permits mistletoe lectines to be biotechnologically produced in required amounts and simultaneously permits understanding of the diversity of mistletoe isoenzymes of the natural mistletoe extract.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zum Herstellen von Mistellektin-Polypeptiden in homologen und heterologen Wirtssystemen sowie Mistellektin-Peptide als solche. Weiter werden Nukleinsäuremoleküle zur Verfügung gestellt, die für diese Mistellektin-Polypeptide kodieren, sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Mistellektin-Polypeptide oder Mistellektin-Nukleinsäuren umfassen. Um die zahlreichen, im natürlichen Mistelextrakt enthaltenen Mistellektin-Isoenzyme, die anti-tumorigene und stimmungsaufhellende Effekte auslösen können, in ausreichenden Mengen herzustellen, stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Verfügung, das es erlaubt, Mistellektine in erforderlichen Mengen biotechnologisch herzustellen und gleichzeitig die Diversität an Mistellektin-Isoenzymen des natürlichen Mistelextraktes nachzuempfinden.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

I. national Application No

PCT/EP 99/00696

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C12N15/29 C12N15/11 C12N15/82 C12N15/86 C12N5/10
C12N1/21 C07K14/42 A61K31/70 A61K38/16 A61K48/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K C12N A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 751 221 A (MADAUS AG KOELN) 2 January 1997 (1997-01-02) cited in the application	1-6, 10-14, 17, 21-26, 33,36, 40-43
Y	claims 1-20; figure 4	27,28, 31,32, 34,35, 44,45
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 August 1999

Date of mailing of the international search report

16/08/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Smalt, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No

PCT/EP 99/00696

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HARRIS J D ET AL: "Strategies for targeted gene therapy" TRENDS IN GENETICS, vol. 12, no. 10, 1 October 1996 (1996-10-01), page 400-405 XP004037179 ISSN: 0168-9525 the whole document	27,28, 31,32, 34,35
Y	WO 96 21458 A (FIBROGEN INC ; ACADEMY OF FINLAND (FI)) 18 July 1996 (1996-07-18) page 13, line 29 - page 14, line 10	44,45
X	GABIUS H -J ET AL: "THE IMMUNOMODULATORY BETA-GALACTOSIDE-SPECIFIC LECTIN FROM MISTLETOE: PARTIAL SEQUENCE ANALYSIS, CELL AND TISSUE BINDING, AND IMPACT ON INTRACELLULAR BIOSIGNALLING OF MONOCYTIC LEUKEMIA CELLS" ANTICANCER RESEARCH, vol. 12, no. 3, 1 May 1992 (1992-05-01), pages 669-675, XP002019005 page 669, right-hand column, paragraph 1 page 670, left-hand column, paragraph 2 page 671, left-hand column, paragraph 2; figure 2; table 1	1-6,33, 36,37,44
X	PAPROCKA M ET AL: "THE ACTIVITY OF TWO IMMUNOTOXINS COMPOSED OF MONOCLONAL ANTIBODY MOAB-16 AND A-CHAIN OF RICIN (MOAB-16-RTA) OR A-CHAIN OF MISTLETOE LECTINI (MOAB-16-MLIA)" ARCHIVUM IMMUNOLOGIAE ET THERAPIAE EXPERIMENTALIS, vol. 40, no. 3/04, 1 January 1992 (1992-01-01), pages 223-227, XP002019006 ISSN: 0004-069X abstract	36-38
A		28,32-35
X	HUGUET SOLER, M. ET AL.: "Complete amino acid sequence of the A chain of mistletoe lectin I." FEBS LETTERS, vol. 399, 9 December 1996 (1996-12-09), pages 153-7, XP002110560 page 154, right-hand column, paragraph 3 - page 155, left-hand column, paragraph 1; figure 1; table 2	1,2,4,5
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

II. national Application No

PCT/EP 99/00696

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NAKAMURA, Y.: "Brassica napus 'gbpln!': 220 cds's (79094 codons)" CODON USAGE DATABASE, 'Online! XP002110561 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.dna.affrc.go.jp/nakamura-b in/showcodon.cgi?species=Brassica+napus+'g bpln!> 'retrieved on 1999-07-26! the whole document ---	17,18
A	US 5 091 309 A (HUANG HENRY V ET AL) 25 February 1992 (1992-02-25) column 1, line 20 - line 40 ---	45
P,X	WO 98 29540 A (ECK JUERGEN ;SCHMIDT ARNO (DE); ZINKE HOLGER (DE); B R A I N BIOTE) 9 July 1998 (1998-07-09) see whole document, particularly claims 13,14,25,31 ---	1-6, 10-13, 21-25, 33-38, 40-43
P,X	EP 0 884 388 A (MADAUS AG KOELN) 16 December 1998 (1998-12-16) ---	1-6, 10-14, 17, 21-26, 33,36, 40-43
P,X	example 1 ----- HUGUET SOLER, M. ET AL.: "Complete amino acid sequence of the B chain of mistletoe lectin I." BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 246, no. 3, 29 May 1998 (1998-05-29), pages 596-601, XP002110562 figure 1 -----	1,3,4,6, 9,40,42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/00696

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet Additional Matter PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/00696

Additional matter PCT/ISA/210

Continuation of Field I.2

The relevant Patent Claims Nos. 1-6, 10-13, 17, 18 and 21-45 relate to an excessively large number of possible peptides (Claims Nos. 4-6), methods for the preparation thereof (Claims Nos. 1-3, 40-42, 44, 45), nucleic acid molecules which code for these peptides (Claims Nos. 11-13, 17, 18, 43), methods for the preparation thereof (Claim No. 10), vectors which comprise these nucleic acids (Claims Nos. 21-23), host cells which contain these vectors (Claims Nos. 24, 25), compositions of these nucleic acid molecules and/or peptides (Claims Nos. 26-35), and the utilization of these polypeptides for producing medicaments (Claims Nos. 36-39) of which only a small portion are covered in the description under the terms of PCT Article 6 and/or can be shown as being valid in the patent application under the terms of PCT Article 5. In the present case, the Patent Claims lack the appropriate support, and the patent application lacks the necessary disclosure to such an extent that it appears it is not possible to conduct a meaningful search of the entire area for which protection is sought. For this reason, the search was directed at the portions of the Patent Claims which appear to be supported and disclosed under the above mentioned terms, namely the portions relating to the compounds as represented in illustrations 1b, 2a, 3a/b, 4a, 5a, 6a, 7a-12b, 13a, 14a, 15a, 16a, 17a, 18a and the completely and clearly defined sequences with the identification numbers 4-11 and 15-32.

The applicant is therefore advised that Patent Claims laid to inventions for which no international search report was drafted normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). Similar to the authority entrusted with the task of carrying out the international preliminary examination, the EPA also does not generally carry out a preliminary examination of subject matter for which no search has been conducted. This is also valid in the case when the Patent Claims have been amended (PCT Article 19) after receipt of the international search report, or in the case when the applicant submits new Patent Claims pursuant to the procedure in accordance with PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/00696

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0751221 A	02-01-1997	AT 170922 T AU 6416396 A CA 2225924 A CN 1192240 A CZ 9704049 A DE 59503524 D WO 9701636 A EP 0835312 A EP 0884388 A ES 2124470 T HU 9900316 A JP 10508206 T NO 976058 A PL 324209 A	15-09-1998 30-01-1997 16-01-1997 02-09-1998 17-06-1998 15-10-1998 16-01-1997 15-04-1998 16-12-1998 01-02-1999 28-05-1999 18-08-1998 03-02-1998 11-05-1998
WO 9621458 A	18-07-1996	AU 4657096 A BR 9606753 A CA 2210088 A EP 0805686 A FI 972929 A HU 9800829 A JP 10512554 T NO 973193 A	31-07-1996 06-01-1998 18-07-1996 12-11-1997 10-09-1997 28-07-1998 02-12-1998 09-09-1997
US 5091309 A	25-02-1992	NONE	
WO 9829540 A	09-07-1998	AU 6092498 A	31-07-1998
EP 0884388 A	16-12-1998	EP 0751221 A AT 170922 T AU 6416396 A CA 2225924 A CN 1192240 A CZ 9704049 A DE 59503524 D WO 9701636 A EP 0835312 A ES 2124470 T HU 9900316 A JP 10508206 T NO 976058 A PL 324209 A	02-01-1997 15-09-1998 30-01-1997 16-01-1997 02-09-1998 17-06-1998 15-10-1998 16-01-1997 15-04-1998 01-02-1999 28-05-1999 18-08-1998 03-02-1998 11-05-1998

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts PCT 980-019/aw	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/ 00696	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 03/02/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03/02/1998
Anmelder BIOSYN ARZNEIMITTEL GMBH et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 6 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☒ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☒ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C12N15/29 C12N15/11 C12N15/82 C12N15/86 C12N5/10
C12N1/21 C07K14/42 A61K31/70 A61K38/16 A61K48/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07K C12N A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 751 221 A (MADAUS AG KOELN) 2. Januar 1997 (1997-01-02) in der Anmeldung erwähnt	1-6, 10-14, 17, 21-26, 33,36, 40-43
Y	Ansprüche 1-20; Abbildung 4	27,28, 31,32, 34,35, 44,45

	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. August 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/08/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Smalt, R

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	HARRIS J D ET AL: "Strategies for targeted gene therapy" TRENDS IN GENETICS, Bd. 12, Nr. 10, 1. Oktober 1996 (1996-10-01), Seite 400-405 XP004037179 ISSN: 0168-9525 das ganze Dokument	27,28, 31,32, 34,35
Y	WO 96 21458 A (FIBROGEN INC ;ACADEMY OF FINLAND (FI)) 18. Juli 1996 (1996-07-18) Seite 13, Zeile 29 - Seite 14, Zeile 10	44,45
X	GABIUS H -J ET AL: "THE IMMUNOMODULATORY BETA-GALACTOSIDE-SPECIFIC LECTIN FROM MISTLETOE: PARTIAL SEQUENCE ANALYSIS, CELL AND TISSUE BINDING, AND IMPACT ON INTRACELLULAR BIOSIGNALLING OF MONOCYTIC LEUKEMIA CELLS" ANTICANCER RESEARCH, Bd. 12, Nr. 3, 1. Mai 1992 (1992-05-01), Seiten 669-675, XP002019005 Seite 669, rechte Spalte, Absatz 1 Seite 670, linke Spalte, Absatz 2 Seite 671, linke Spalte, Absatz 2; Abbildung 2; Tabelle 1	1-6,33, 36,37,44
X	PAPROCKA M ET AL: "THE ACTIVITY OF TWO IMMUNOTOXINS COMPOSED OF MONOCLONAL ANTIBODY MOAB-16 AND A-CHAIN OF RICIN (MOAB-16-RTA) OR A-CHAIN OF MISTLETOE LECTINI (MOAB-16-MLIA)" ARCHIVUM IMMUNOLOGIAE ET THERAPIAE EXPERIMENTALIS, Bd. 40, Nr. 3/04, 1. Januar 1992 (1992-01-01), Seiten 223-227, XP002019006 ISSN: 0004-069X Zusammenfassung	36-38
A		28,32-35
X	HUGUET SOLER, M. ET AL.: "Complete amino acid sequence of the A chain of mistletoe lectin I." FEBS LETTERS, Bd. 399, 9. Dezember 1996 (1996-12-09), Seiten 153-7, XP002110560 Seite 154, rechte Spalte, Absatz 3 - Seite 155, linke Spalte, Absatz 1; Abbildung 1; Tabelle 2	1,2,4,5

	--- -/--	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00696

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgetaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefodert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	NAKAMURA, Y.: "Brassica napus 'gbpln!': 220 cds's (79094 codons)" CODON USAGE DATABASE, 'Online! XP002110561 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.dna.affrc.go.jp/nakamura-b in/showcodon.cgi?species=Brassica+napus+'g bpln!> 'retrieved on 1999-07-26! das ganze Dokument ----	17,18
A	US 5 091 309 A (HUANG HENRY V ET AL) 25. Februar 1992 (1992-02-25) Spalte 1, Zeile 20 - Zeile 40 ----	45
P,X	WO 98 29540 A (ECK JUERGEN ;SCHMIDT ARNO (DE); ZINKE HOLGER (DE); B R A I N BIOTE) 9. Juli 1998 (1998-07-09) see whole document, particularly claims 13,14,25,31 ----	1-6, 10-13, 21-25, 33-38, 40-43
P,X	EP 0 884 388 A (MADAUS AG KOELN) 16. Dezember 1998 (1998-12-16) Beispiel 1 ----	1-6, 10-14, 17, 21-26, 33,36, 40-43
P,X	HUGUET SOLER, M. ET AL.: "Complete amino acid sequence of the B chain of mistletoe lectin I." BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, Bd. 246, Nr. 3, 29. Mai 1998 (1998-05-29), Seiten 596-601, XP002110562 Abbildung 1 -----	1,3,4,6, 9,40,42

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-6, 10-13, 17, 18, und 21-45 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Peptide (Ansprüche 4-6), Verfahren zu deren Bereitstellung (Ansprüche 1-3, 40-42, 44, 45), Nukleinsäuremoleküle, die für diese Peptide kodieren (Ansprüche 11-13, 17, 18, 43), Verfahren zu deren Bereitstellung (Anspruch 10), Vektoren, die diese Nukleinsäure umfassen (Ansprüche 21-23), Wirtszellen, die diese Vektoren enthalten (Ansprüche 24, 25), Zusammenstzungen von diesen Nukleinsäuremolekülen und/oder Peptiden (Ansprüche 26-35) und Verwendung dieser Polypeptide zur Herstellung von Medikamenten (Ansprüche 36-39), von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Verbindungen wie sie in den Abbildungen 1b, 2a, 3a/b, 4a, 5a, 6a, 7a-12b, 13a, 14a, 15a, 16a, 17a, 18a dargestellt sind, und die vollständig und eindeutig definierte Sequenzen mit den Identifikationsnummern 4-11 und 15-32.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/00696

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0751221 A	02-01-1997	AT 170922 T	15-09-1998
		AU 6416396 A	30-01-1997
		CA 2225924 A	16-01-1997
		CN 1192240 A	02-09-1998
		CZ 9704049 A	17-06-1998
		DE 59503524 D	15-10-1998
		WO 9701636 A	16-01-1997
		EP 0835312 A	15-04-1998
		EP 0884388 A	16-12-1998
		ES 2124470 T	01-02-1999
		HU 9900316 A	28-05-1999
		JP 10508206 T	18-08-1998
		NO 976058 A	03-02-1998
		PL 324209 A	11-05-1998
WO 9621458 A	18-07-1996	AU 4657096 A	31-07-1996
		BR 9606753 A	06-01-1998
		CA 2210088 A	18-07-1996
		EP 0805686 A	12-11-1997
		FI 972929 A	10-09-1997
		HU 9800829 A	28-07-1998
		JP 10512554 T	02-12-1998
		NO 973193 A	09-09-1997
US 5091309 A	25-02-1992	KEINE	
WO 9829540 A	09-07-1998	AU 6092498 A	31-07-1998
EP 0884388 A	16-12-1998	EP 0751221 A	02-01-1997
		AT 170922 T	15-09-1998
		AU 6416396 A	30-01-1997
		CA 2225924 A	16-01-1997
		CN 1192240 A	02-09-1998
		CZ 9704049 A	17-06-1998
		DE 59503524 D	15-10-1998
		WO 9701636 A	16-01-1997
		EP 0835312 A	15-04-1998
		ES 2124470 T	01-02-1999
		HU 9900316 A	28-05-1999
		JP 10508206 T	18-08-1998
		NO 976058 A	03-02-1998
		PL 324209 A	11-05-1998

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07K 14/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/40109 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. August 1999 (12.08.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00696 (22) Internationales Anmeldedatum: 3. Februar 1999 (03.02.99) (30) Prioritätsdaten: 198 04 210.8 3. Februar 1998 (03.02.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BIOSYN ARZNEIMITTEL GMBH [DE/DE]; Schornborfer Strasse 32, D-70702 Fellbach (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MORRIS, Peter [GB/GB]; 5 Penicuik Road Roslin, Midlothian EH25 9LJ (GB). STIEFEL, Thomas [DE/DE]; Steinkopfstrasse 22, D-70184 Stuttgart (DE). VOELTER, Wolfgang [DE/DE]; Panora- mastrasse 71, D-72070 Tübingen (DE). WELTERS, Peter [DE/DE]; Kölsumer Weg 33, D-41334 Nettetal (DE). (74) Anwalt: VOGELANG-WENKE, Heike; Grünecker, Kinkeldey, Stockmair & Schwanhäusser, Maximilianstrasse 58, D-80538 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: RECOMBINANT MISTLETOE LECTINES		
(54) Bezeichnung: REKOMBINANTE MISTELLEKTINE		
(57) Abstract		
<p>The invention relates to a method for producing mistletoe lectine polypeptides in homologous and heterologous host systems and to mistletoe lectine peptides as such. In addition, nucleic acid molecules are used for coding the mistletoe polypeptides. The invention also relates to pharmaceutical compositions which comprise said mistletoe lectine polypeptides or mistletoe nucleic acids. In order to produce numerous mistletoe isoenzymes contained in natural mistletoe extract in sufficient amounts, said isoenzymes being able to trigger antitumorigenic and mood enhancing effects, the invention also provides a method which permits mistletoe lectines to be biotechnologically produced in required amounts and simultaneously permits understanding of the diversity of mistletoe isoenzymes of the natural mistletoe extract.</p>		
(57) Zusammenfassung		
<p>Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zum Herstellen von Mistellektin-Polypeptiden in homologen und heterologen Wirtssystemen sowie Mistellektin-Peptide als solche. Weiter werden Nukleinsäuremoleküle zur Verfügung gestellt, die für diese Mistellektin-Polypeptide kodieren, sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Mistellektin-Polypeptide oder Mistellektin-Nukleinsäuren umfassen. Um die zahlreichen, im natürlichen Mistelextrakt enthaltenen Mistellektin-Isoenzyme, die anti-tumorigene und stimmungsaufhellende Effekte auslösen können, in ausreichenden Mengen herzustellen, stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Verfügung, das es erlaubt, Mistellektine in erforderlichen Mengen biotechnologisch herzustellen und gleichzeitig die Diversität an Mistellektin-Isoenzymen des natürlichen Mistelextraktes nachzuempfinden.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Rekombinante Mistellektine

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zum Herstellen von Mistellektin-Polypeptiden in homologen und heterologen Wirtssystemen sowie Mistellektin-Peptide als solche. Weiter werden Nukleinsäuremoleküle zur Verfügung gestellt, die für diese Mistellektin-Polypeptide kodieren, sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Mistellektin-Polypeptide oder Mistellektin-Nukleinsäuren umfassen.

Die Mistel (*Viscum album*) ist seit dem Altertum als Heilpflanze bekannt. Die halbstrauchige Pflanze lebt als Halbparasit auf den Ästen von Holzgewächsen und ist vor allem in Europa, Nordaustralien, Asien und im tropischen und subtropischen Afrika weit verbreitet. Anfang dieses Jahrhunderts wurde die zyto- und tumortoxische Wirkung des Mistelextraktes erkannt, welches seitdem gezielt zur Krebstherapie eingesetzt wird. Dabei wird das Extrakt sowohl als Einzeltherapeutikum als auch in Kombination mit Chemo- oder Strahlentherapie eingesetzt. Besonders häufig werden Mistelpräparate z.B. nach chirurgischer Tumorentfernung als Rezidivprophylaktikum verwendet.

Systematische Untersuchungen der Wirkweise zeigten, daß wäßriges Mistelextrakt nach Injektion neben seiner zytotoxischen Wirkung ebenfalls immunmodulierend wirkt und außerdem allgemein stimmungsaufhellende Effekte zeigt. Nach Injektion von Mistelextrakt kann eine signifikante Steigerung der Zellzahlen bestimmter Lymphozytensubpopulationen (u.a. T-Helfer-Lymphozyten, natürliche Killerzellen(NK)-Zellen, Makrophagen) und der Phagozytoseaktivität bei Granulo- und Monozyten beobachtet werden, die unmittelbar an der Tumorabwehr beteiligt sind (Hajto, T., Hostanska, K., Gabius, H.-J. (1990), *Therapeutikum* 4, S. 135-145; Beuth, J., Ko, H.L., Tunggal, L., Gabius, H.-J., Steuer, M., Uhlenbruck, G., Pulverer, G. (1993), *Med. Welt* 44, S. 217-220; Beuth J., Ko, H.L., Tunggal, L., Geisel, J., Pulverer, G. (1993), *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 43 (I), S. 166-169; Beuth, J., Ko, H.L., Gabius, H.-J., Burrichter, H., Oette, Kl., Pulverer, G. (1992), *Clin. Investing*, 70, S. 658-661). Weiterhin kann eine signifikante Steigerung definierter Akutphaseproteine im Serum, welche durch die Zytokine IL-1, IL-6 und TNF- α vermittelt wird, nachgewiesen werden (Hajto, T., Hostanska, K., Frei, K., Rordorf, C., Gabius, H.-J. (1990), *Cancer Res.* 50, S. 3322-3326; Beuth, J.,

Ko, H.-L., Gabius, H.-J., Pulverer, G. (1991), *In Vivo* 5, 29-32; Beuth, J., Ko, H.-L., Tunggal, L., Jeljaszewicz, J., Steuer, M.K., Pulverer, G. (1994), *In Vivo* 8, (S. 989-992; Beuth, J., Ko, H.-L., Tunggal, L., Jeljaszewicz, J., Steuer, M.K., Pulverer, G. (1994), *Dtsch. Zschr. Onkol.* 26, S. 1-6; Beuth, J., Ko, H.-L., Tunggal, L., Steuer, M.K., Geisel, J., Jeljaszewicz, J., Pulverer, G. (1993), *In Vivo* 7, S. 407-410; Kayser, K., Gabius, S., Gabius, H.-J., Hagemeyer, O. (1992), *Tumordiag. und Ther.* 13, S. 190-195). Neben der durch Mistelextraktbehandlung erzielbaren Verlängerung der Überlebenszeit von Krebspatienten wird ebenfalls eine Steigerung der Lebensqualität der Patienten beobachtet, welche auf den Anstieg an β -Endorphinen im Blut zurückgeführt wird (Heiny, B.-M., Beuth, J. (1994), *Anticancer Res.* 14, S. 1339-1342; Heiny, B.-M., Beuth, J. (1994), *Dtsch. Zschr. Onkol.* 26, S. 103-108). β -Endorphine als körpereigene Opiode verbessern das allgemeine Wohlbefinden, indem sie z.B. schmerzlindernd wirken und den Angstindex verbessern (Falconer, J., Chan, E.C., Madsens, G. (1988), *J. Endocrinol.* 118, S. 5-8).

Die Analyse der Wirkstoffe des Mistelextraktes hat gezeigt, daß der immunstimulierende Effekt auf eine bestimmte Gruppe von Glykoproteinen, die Mistellektine, zurückzuführen ist. Bisher wurden drei mistelspezifische Lektine mit unterschiedlichen Molekulargewichten und Zuckerbindungspezifitäten identifiziert. Die Konzentration des Mistellektins I (ML-I) im wäßrigen Pflanzenextrakt ist deutlich höher als die von Mistellektin II (ML-II) und Mistellektin III (ML-III). Es konnte gezeigt werden, daß der immunstimulierende Effekt des Mistelextrakts auf die Anwesenheit von ML-I zurückzuführen ist: wird das ML-I-Lektin aus dem Mistelextrakt entfernt, verliert das Extrakt seine immunstimulierende Wirkung (Beuth, J., Stoffel, B., Ko, H.-L., Jeljaszewicz, J., Pulverer, G. (1995), *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 45(II), S. 1240-1242). Das β -Galactosid-spezifische ML-I-Lektin besteht aus jeweils zwei glykosylierten A- und B-Ketten (MLA bzw. MLB), deren Molekulargewichte bei 29 kDa bzw. 34 kDa liegen. Die Aminosäuresequenz von MLA enthält eine potentielle Glykosylierungsstelle, während MLB drei Glykosylierungsstellen im N-terminalen Bereich der Aminosäuresequenz enthält. Die beiden Ketten sind durch eine Disulfidbrücke miteinander verknüpft (Abbildung A; Ziska, P., Franz, H., Kindt, A. (1978), *Experientia* 34, S. 123-

124). Die resultierenden Mistellektin-Monomere können sich unter Ausbildung von nicht kovalenten Bindungen zu Dimeren zusammenlagern.

Die Untersuchungen des Sedimentationsverhaltens von ML-I während analytischer Zentrifugation zeigen, daß ML-I in vivo in einem Monomer-Dimer-Gleichgewicht vorliegt (Luther, P., Theise, H., Chatterjee, B., Karduck, D., Uhlenbruck, G. (1980), Int. J. Biochem. 11, S. 429-435). Die MLB-Kette ist in der Lage, an galactosehaltige Strukturen auf der Oberfläche von Zellmembranen (z.B. Rezeptormolekülen) zu binden und dadurch Zytokinfreisetzung auszulösen. Durch Endozytose gelangen ML-I-Dimere und -Monomere in die Zelle, wo durch Reduktion der Disulfidbrückenbindungen die Proteinkomplexe in MLA- und MLB-Ketten zerfallen. Die MLA-Ketten sind daraufhin in der Lage, an die ribosomale 28 S-Untereinheit zu binden und diese zu inaktivieren.

Die Untersuchung von ML-I-Monomeren mit Hilfe der 2-D-Gelelektrophorese ergab 25 verschiedene Isoformen, die auf unterschiedliche Kombinationen verschiedener A- und B-Ketten sowie unterschiedliche Glykosylierungszustände der Ketten zurückzuführen sind (Schink et al., 1992, Naturwissenschaften 79, S. 80 - 81). Es wird vermutet, daß die einzelnen Isoformen spezifische Funktionen erfüllen und jede dieser Isoformen zum anti-tumorigenen Effekt des Misteleextraktes beiträgt.

Bisher ist bereits aus der europäischen Patentanmeldung EP 0 751 211 A1 eine Nukleinsäuresequenz und die davon abgeleitete Aminosäuresequenz eines ML-I-Lektins bekannt. Dieses eine Polypeptid ist jedoch nicht in der Lage, die Wirkung der zahlreichen in natürlichem Misteleextrakt enthaltenen ML-I-Isoenzyme in bezug auf den anti-tumorigenen und stimmungsaufhellenden Effekt zufriedenstellend nachzuahmen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, das es erlaubt, Mistellektine in ausreichenden Mengen herzustellen und gleichzeitig die Diversität an ML-I-Isoenzymen des natürlichen Misteleextraktes nachzuempfinden.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch das Bereitstellen eines Verfahrens nach Anspruch 1 und/oder 40 gelöst.

Die vorliegende Erfindung stellt außerdem 2 neue Polypeptide der MLA-Kette und 6 neue Polypeptide der MLB-Kette von ML-I zur Verfügung, die einzeln oder in Kombination in einem geeigneten Wirtssystem exprimiert werden können. Dabei entstehen "homologe" und "heterologe" ML-I-Dimere, wobei der Begriff "homolog" ein Dimer bezeichnet, das aus jeweils zwei gleichen MLA- und MLB-Ketten besteht, und der Begriff "heterolog" ein Dimer beschreibt, das aus zwei verschiedenen MLA- und/oder zwei verschiedenen MLB-Ketten besteht. Die Diversität der MLA- und MLB-Ketten gestattet es, eine Vielzahl von verschiedenen MLA/MLB-Komplexen zu erzeugen, welche in ihrer therapeutischen Wirkung der oben beschriebenen Wirkung des Lektinmisches, das in wäßrigem Mistelextrakt nachgewiesen wurde, nachempfunden ist.

Einer der Vorteile, den die vorliegende Erfindung gegenüber der herkömmlichen Gewinnung von Mistelextrakten aus Frischpflanzen bietet, ist, daß die immunmodulierenden Komponenten des Mistelextraktes durch ein biotechnologisches Verfahren hergestellt werden können. Dies bedeutet, daß unabhängig vom pflanzlichen Rohmaterial, welches nur eingeschränkt zur Verfügung steht und nur zu einer bestimmten Zeit des Jahres geerntet werden kann, ausreichende Mengen an Mistellektin I produziert werden können. Darüberhinaus enthält ein auf diese Weise biotechnologisch hergestelltes Gemisch an Mistellektinen keine der in natürlichem Mistelextrakt auftretenden "Verunreinigungen", wie z.B. Viscotoxine.

Weiter wird es dadurch, daß die vorliegende Erfindung eine Vielzahl von unterschiedlichen MLA- und MLB-Polypeptiden von ML-I zur Verfügung stellt, möglich, zielgerichtet pharmakologische Zusammensetzungen zu "designen". Das bedeutet, daß z.B. durch die Auswahl bestimmter MLB-Polypeptide, die die Bindungsaffinität des MLA/MLB-Komplexes an die Zielzellen definieren, die immunmodulatorische Wirkung einer Zusammensetzung beeinflusst werden kann. Desweiteren kann durch

die Verwendung bestimmter MLA-Polypeptide die Zytotoxizität einer Zusammensetzung variiert werden.

Um das in Mistelextrakten enthaltene Gemisch an Mistellektinen biotechnologisch herstellen zu können, wurde zunächst die Aminosäuresequenz eines pharmakologisch interessanten Mistellektins aufgeklärt. Dazu wurde ein Mistelextrakt aus *Viscum album L. ssp. platyspermum* Kell, welche von Pappeln geerntet wurden, gewonnen und Mistellektin I durch Affinitätschromatographie partiell gereinigt (Beispiel 1). Die anschließende Analyse durch SDS-PAGE, HPLC und Sequenzanalyse durch Edman-Abbau ergab 2 MLA-Isoformen und 6 MLB-Isoformen.

Aus kurzen Bereichen der Aminosäuresequenzen wurden degenerierte Oligonukleotide abgeleitet, mit deren Hilfe die genomische Mistellektin-I-DNA-Sequenz unter Verwendung des PCR-Verfahrens ermittelt wurde. Überraschenderweise konnte trotz der zahlreichen identifizierten ML-I-Aminosäuresequenzen nur eine einzige dieser Sequenzen mehr oder weniger entsprechende Nukleinsäuresequenz identifiziert werden. ~~Durch Southern-Blot-Analyse wurde bestätigt, daß das ML-I-Gen in~~ lediglich einer Kopie pro Genom auftritt. Die Sequenzvariabilität der MLA- und MLB-Polypeptide ist daher lediglich durch das Auftreten von RNA-Editing oder anderen posttranskriptionalen oder posttranslationalen Modifikationen in Mistelzellen zu erklären.

Als "RNA-Editing" werden alle Prozesse bezeichnet, die zu Unterschieden zwischen der endgültigen mRNA-Sequenz und der entsprechenden "Template"-DNA führen, ausgenommen "RNA-Splicing" und tRNA-Modifikationen. Das "mRNA-Splicing" sowie das Auftreten von modifizierten tRNAs ist allgemein bekannt und wird daher hier nicht näher erläutert. Beim "RNA-Editing" werden co- oder posttranskriptional einzelne Nukleotide oder Stränge von bis zu mehreren 100 Nukleotiden Länge ausgetauscht, inseriert oder deletiert, was unter Umständen zu Leserasterveränderungen der kodierten Sequenz führen kann. Das erste Beispiel für RNA-Editing wurde bei Untersuchungen des *coxII*-Transkripts der mitochondrialen DNA von Trypanosomen entdeckt (Benne R. et al. (1986), Cell, 46, S. 819-826). Weiterhin wurde dieser Pro-

zeß in Mitochondrien und Chloroplasten von höheren Pflanzen sowie singulären nukleären Transkripten in Säugerzellen nachgewiesen. Der genaue Mechanismus des RNA-Editings ebenso wie die Mechanismen für posttranslationale Modifikationen der primären Aminosäuresequenz sind bisher jedoch erst sehr unvollständig in der Literatur beschrieben.

Da dieser Vorgang jedoch bisher nur in sehr wenigen Pflanzen nachgewiesen wurde und eine biotechnologische Herstellung der verschiedenen Mistellektin I-Polypeptide auch in anderen Pflanzenzellen außer Mistelzellen soweit wie möglich unabhängig von posttranskriptionalen oder posttranslationalen Veränderungen ermöglicht werden soll, wurde die genomische DNA durch gezielte Mutationen an die Sequenz der verschiedenen isolierten Polypeptide angepaßt. Weiterhin wurde die genomische Sequenz durch Mutationen an die bevorzugte Kodonbenutzung von *Brassica* angepaßt, um eine optimale Expression in z.B. Rapszellen zu ermöglichen.

Die vorliegende Erfindung stellt daher ein Verfahren zum Herstellen eines Mistellektin-Polypeptides oder eines Fragmentes davon im heterologen System mit der folgenden Sequenz zur Verfügung:

Y E R L R L R V T H Q T T G X1 E Y F R F I T L
L R D Y V S S G S F S N E I P L L R Q S T I P
V S D A Q R F V L V E L T N Q G X2 D S X3 T A A
I D V T N X4 Y V V A Y Q A G D Q S Y F L R D A
P R G A E T H L F T G T T R X5 S S L P F X6 G S
Y X7 D L E R Y A G H R D Q I P L G I X8 Q L I Q
S V X9 A L R X10 P G G S T R X11 Q A R S I L I L
I Q M I S E A A R F N P I L W R X12 R Q X13 I N
S G X14 S F L P D X15 Y M L E L E T S W G Q Q S

T Q V Q H S T D G V F N N P X16 R L A I X17 X18 G
 N F V T L X19 N V R X20 V I A S L A I M L F V C
 G E R P S S S D V R Y W P L V I R P V I A D D
 V T C S A S E P T V R I V G R X21 G M X22 V D V
 R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S N N D P N
 Q L W T I K R D X23 T I R S N G S C L T T Y G Y
 T A G V Y V M I F D C N T A V R E A T I W Q I
 W X24 N G T I I N P R S N L V L A A S S G I K G
 T T L T V Q T L D Y T L G Q G W L A G N D T A
 P R E V T I Y G F R D L C M E S N X25 G S V W V
 E T C X26 S S Q X27 N Q X28 X29 W A L Y G D G S I R
 P K Q N Q D Q C L T X30 G R D S V S T V I N I V
 S C S X31 X32 S X33 X34 Q R W V F T N E X35 A I L N
 L K X36 X37 X38 X39 X40 D V A Q A N P K L R R I I I
 Y P A T G K P N Q M W L P V X41

umfassend den Schritt des Expressierens eines eukaryontischen oder prokaryontischen Vektors, in den eine nach dem üblichen genetischen Code für das Mistellektin-Polypeptid oder ein Fragment davon kodierende Nukleinsäure kloniert ist, in einem geeigneten heterologen eukaryontischen oder prokaryontischen Wirt,

wobei X1 D oder E ist; X2 G oder Q ist; X3 I oder V ist; X4 L oder A ist; X5 DR ist oder fehlt; X6 N oder T ist; X7 P oder T ist; X8 D oder E ist; X9 S oder T ist; X10 F oder Y ist; X11 T oder A ist; X12 A oder Y ist; X13 Y oder D ist; X14 A oder E ist; X15 V oder M ist; X16 I oder F ist; X17 P oder S ist; X18 P oder T ist; X19 T oder S ist; X20 D oder S ist; X21 N oder S ist; X22 C oder R ist; X23 G oder N ist; 24 G oder D ist; X25 G oder Q ist; X26 V oder D ist; X27 Q oder K ist; X28 G ist oder fehlt; X29 R oder K ist; X30 C oder S

oder V ist; X31 A oder G ist; X32 G oder A ist; X33 S oder G ist; X34 G oder S ist; X35 G oder Y ist; X36 N oder S oder T oder K ist; X37 S oder G ist; X38 L oder P ist; X39 A oder M ist; X40 M oder V ist; X41 P oder F ist.

Analog zu diesem Verfahren werden zwei weitere Herstellungsverfahren für die Mistellektin-A-Kette (MLA) und die Mistellektin-B-Kette (MLB) zur Verfügung gestellt, welche die folgenden Sequenzen oder ein Fragment davon umfassen:

Mistellektin-A:

Y E R L R L R V T H Q T T G X1 E Y F R F I T L
L R D Y V S S G S F S N E I P L L R Q S T I P
V S D A Q R F V L V E L T N Q G X2 D S X3 T A A
I D V T N X4 Y V V A Y Q A G D Q S Y F L R D A
P R G A E T H L F T G T T R X5 S S L P F X6 G S
Y X7 D L E R Y A G H R D Q I P L G I X8 Q L I Q
S V X9 A L R X10 P G G S T R X11 Q A R S I L I L
I Q M I S E A A R F N P I L W R X12 R Q X13 I N
S G X14 S F L P D X15 Y M L E L E T S W G Q Q S
T Q V Q H S T D G V F N N P X16 R L A I X17 X18 G
N F V T L X19 N V R X20 V I A S L A I M L F V C
G E R P S S S

Mistellektin-B:

D D V T C S A S E P T V R I V G R X21 G M X22 V D
 V R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S N N D P N
 Q L W T I K R D X23 T I R S N G S C L T T Y G Y
 T A G V Y V M I F D C N T A V R E A T I W Q I W
 X24 N G T I I N P R S N L V L A A S S G I K G T T
 L T V Q T L D Y T L G Q G W L A G N D T A P R E
 V T I Y G F R D L C M E S N X25 G S V W V E T C
 X26 S S Q X27 N Q X28 X29 W A L Y G D G S I R P K Q N
 Q D Q C L T X30 G R D S V S T V I N I V S C S X31
 X32 S X33 X34 Q R W V F T N E X35 A I L N L K X36 X37
 X38 X39 X40 D V A Q A N P K L R R I I I Y P A T G
 K P N Q M W L P V X41

wobei X1 bis X41 die oben angegebene Bedeutung haben.

Des weiteren wird ein Mistellektin-Polypeptid oder ein Fragment davon, das die Sequenzvariabilität der verschiedenen MLA- und MLB-Ketten umfaßt, mit der folgenden Sequenz zur Verfügung gestellt:

Y E R L R L R V T H Q T T G X1 E Y F R F I T L
 L R D Y V S S G S F S N E I P L L R Q S T I P
 V S D A Q R F V L V E L T N Q G X2 D S X3 T A A

I D V T N X4 Y V V A Y Q A G D Q S Y F L R D A
P R G A E T H L F T G T T R X5 S S L P F X6 G S
Y X7 D L E R Y A G H R D Q I P L G I X8 Q L I Q
S V X9 A L R X10 P G G S T R X11 Q A R S I L I L
I Q M I S E A A R F N P I L W R X12 R Q X13 I N
S G X14 S F L P D X15 Y M L E L E T S W G Q Q S
T Q V Q H S T D G V F N N P X16 R L A I X17 X18 G
N F V T L X19 N V R X20 V I A S L A I M L F V C
G E R P S S S D V R Y W P L V I R P V I A D D
V T C S A S E P T V R I V G R X21 G M X22 V D V
R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S N N D P N
Q L W T I K R D X23 T I R S N G S C L T T Y G Y
T A G V Y V M I F D C N T A V R E A T I W Q I
W X24 N G T I I N P R S N L V L A A S S G I K G
T T L T V Q T L D Y T L G Q G W L A G N D T A
P R E V T I Y G F R D L C M E S N X25 G S V W V
E T C X26 S S Q X27 N Q X28 X29 W A L Y G D G S I R
P K Q N Q D Q C L T X30 G R D S V S T V I N I V
S C S X31 X32 S X33 X34 Q R W V F T N E X35 A I L N

L K X36 X37 X38 X39 X40 D V A Q A N P K L R R I I I
Y P A T G K P N Q M W L P V X41

Außerdem werden Mistellektin-Polypeptide der Mistellektin-A-Kette und Mistellektin-B-Kette oder Fragmente dieser Sequenzen bereitgestellt, die die folgenden Sequenzen umschließen.

Mistellektin-A:

Y E R L R L R V T H Q T T G X1 E Y F R F I T L
L R D Y V S S G S F S N E I P L L R Q S T I P
V S D A Q R F V L V E L T N Q G X2 D S X3 T A A
I D V T N X4 Y V V A Y Q A G D Q S Y F L R D A
P R G A E T H L F T G T T R X5 S S L P F X6 G S
Y X7 D L E R Y A G H R D Q I P L G I X8 Q L I Q
S V X9 A L R X10 P G G S T R X11 Q A R S I L I L
I Q M I S E A A R F N P I L W R X12 R Q X13 I N
S G X14 S F L P D X15 Y M L E L E T S W G Q Q S
T Q V Q H S T D G V F N N P X16 R L A I X17 X18 G

N F V T L X19 N V R X20 V I A S L A I M L F V C

G E R P S S S

Mistellektin-B:

D D V T C S A S E P T V R I V G R X21 G M X22 V D

V R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S N N D P N

Q L W T I K R D X23 T I R S N G S C L T T Y G Y

T A G V Y V M I F D C N T A V R E A T I W Q I W

X24 N G T I I N P R S N L V L A A S S G I K G T T

L T V Q T L D Y T L G Q G W L A G N D T A P R E

V T I Y G F R D L C M E S N X25 G S V W V E T C

X26 S S Q X27 N Q X28 X29 W A L Y G D G S I R P K Q N

Q D Q C L T X30 G R D S V S T V I N I V S C S X31

X32 S X33 X34 Q R W V F T N E X35 A I L N L K X36 X37

X38 X39 X40 D V A Q A N P K L R R I I I Y P A T G

K P N Q M W L P V X41

wobei X1 bis X41 die oben angegebene Bedeutung haben.

Die Sequenz, die die oben beschriebene Variabilität der in Mistelzellen auftretenden ML-I-Polypeptide umfaßt, ist in Abbildung 1b dargestellt. Eine spezifische Sequenz für MLA2 des Mistellektins I, welche ebenfalls nach dem oben dargestellten Verfahren hergestellt wurde, ist in Abbildung 3b dargestellt. Die Abbildungen 7b bis 12b umfassen

spezifische Mistellektin-B-Kettensequenzen, die ebenfalls nach dem oben beschriebenen Verfahren hergestellt wurden.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zum Bereitstellen eines Nukleinsäuremoleküls, das in einem heterologen Wirt für ein Mistellektin-Polypeptid wie oben beschrieben kodiert und die folgenden Schritte umfaßt:

- a) Präparieren von Mistelzell-RNA oder chromosomaler Mistelzell-DNA und
 - b) Amplifizieren von Mistelzell-RNA oder chromosomaler Mistellektin-DNA durch PCR unter Verwendung von Oligonukleotiden, die von dem in Abb.1b dargestellten Mistellektin-Polypeptid abgeleitet sind, und
 - c) gegebenenfalls Identifizieren von Sequenzen, die 5' und 3' von der amplifizierten Nukleinsäure liegen sowie deren Amplifikation, und
 - d) Isolieren der in Schritt b) und/oder c) amplifizierten Nukleinsäuremoleküle, und
-
- e) gegebenenfalls Ligieren mehrerer der in Schritt b) und/oder c) amplifizierten Nukleinsäuremoleküle, so daß ein Nukleinsäuremolekül mit vollständigem offenen Leseraster erhalten wird und
 - f) gezieltes Mutieren des erhaltenen Nukleinsäuremoleküls um das Nukleinsäuremolekül dem üblichen genetischen Code des heterologen Wirtes für eine der in Mistelzellen identifizierten Mistellektin-Polypeptidisoformen anzupassen.

Zur Präparation von Mistelzell-DNA wurden Mistelpflanzen (*Viscum album* L. ssp. *platyspermum* Kell), die von Pappeln aus dem Elsaß geerntet wurden, in flüssigem Stickstoff zerstoßen und die chromosomale DNA extrahiert (Beispiel 1). Unter Verwendung der unten dargestellten, degenerierten Oligonukleotide wurden mit Hilfe des PCR-Verfahrens Fragmente der genomischen Mistellektin-DNA amplifiziert (Beispiel 2). Die in der PCR-Reaktion eingesetzten degenerierten Oligonukleotide, die an Bereiche der MLB-Ketten-DNA hybridisieren, haben die Sequenz:

(BI):

GTN MGN GAY GAY GAY TTY CA

(BII):

AT YTG RTT NGG YTT NCC NGT

Die Abkürzungen der Nukleotide richten sich dabei nach der von der IUPAC-IUB Biochemischen Nomenklatur-Kommission vorgeschlagenen Bezeichnung.

In einem weiteren Reaktionsschritt wurden unter Verwendung von spezifischen Oligonukleotiden mit Hilfe der RACE-Technik die 5'- und 3'-liegenden Sequenzen des ersten Amplifikationsproduktes ermittelt (Beispiel 3). Das für die 5'-RACE-Reaktion benutzte Oligonukleotid hat die folgende Sequenz:

CAC AGC AGT ATT ACA GTC GAA

Das für die 3'-RACE-Reaktion benutzte Oligonukleotid hat die folgende Sequenz:

GTC TAT GTG ATG ATC TTC GAC TGT

Die so erhaltene vollständige Nukleinsäuresequenz wurde zur Synthese spezifischer Oligonukleotide benutzt, um mittels PCR einen Gesamtklon zu bekommen. Alternativ wurden die teilweise überlappenden Klone unter Verwendung von geeigneten Restriktionsschnittstellen gespalten, um in einem geeigneten Vektor zusammengesetzt zu werden, so daß ein vollständiges offenes Leseraster des Mistellektin I-Gens erhalten wurde. In diese DNA-Konstrukte können durch bekannte Techniken gezielt Mutationen eingeführt werden, z.B. durch Ersetzen bestimmter DNA-Bereiche durch andere DNA-Fragmente, Einfügen von nicht vollständig homologen Oligonukleotiden, etc. Diese Mutationen können dazu dienen, einerseits die davon abgeleitete Aminosäuresequenz zu verändern und so die Aktivität des Polypeptides zu beeinflussen oder andererseits die Nukleinsäuresequenz zu variieren,

ohne die Aminosäuresequenz zu verändern, um z.B. den bevorzugten Kodongebrauch eines Wirtsorganismus nachzuempfinden.

Nukleinsäuremoleküle, die durch dieses Verfahren zur Verfügung gestellt werden und für ein Polypeptid, wie oben beschrieben, kodieren, umfassen die folgenden Sequenzen für ML-I, MLA und MLB oder Fragmente davon:

1) ML-I-Sequenz:

TACGAGAGGCTAAGACTCAGAGTTACGCATCAAACCACGGGCGAKGAATACTTCCGGTTCATCAGG
CTTCTCCGAGATTATGTCTCAAGCGGAAGCTTTTCCAATGAGATACCACTCTTGCGTCAGTCTACG
ATCCCCGTCTCCGATGCGCAAAGATTTGTCTTGGTGGAGCTCACCAACCAGGGGSRGACTCGRTY
ACGGCCGCCATCGACGTTACCAATSYKTACGTCGTGGCTTACCAAGCAGGCGACCAATCCTACTTT
TTGCGCGACGCACCACGCGGCGCGGAAACGCACCTCTTCACCGGCACCACCCGAZ1TCCTCTCTCC

CATTCAMYGGAAGCTACMCYGATCTGGAGCGATACGCCGGACATAGGGACCAGATCCCTCTCGGTA
TAGASCAACTCATTCAATCCGTCWCKGCGCTTCGTTWYCCGGGCGGCAGCACGCGTRCYCAAGCTC
GTTGATTTTAAATCCTCATTGATGATCTCCGAGGCCGCCAGATTCAATCCCATCTTATGGAGGK
MYCGCCAAKAYATTAACAGTGGGGMRTCATTTCTGCCAGACRTGTACATGCTGGAGCTGGAGACGA
GTTGGGGCCAACAATCCACGCAAGTCCAGCATTCAACCGATGGCGTTTTTAATAACCAWTYCGGT
TGGCTATAYCYMCYGGTAACTTCGTGACGTTGWCYAATGTTGCKMYGTGATCGCCAGCTTGGCGA
TCATGTTGTTTGTATGCGGAGAGCGGCCATCTTCCTCTGACGTGCGCTATTGGCCGCTGGTCATAC

GACCCGTGATAGCCGATGATGTTACCTGCAGTGCTTCGGAACCTACGGTGCGGATTGTGGGTCGAA
RTGGCATGYGCGTGGACGTCCGAGATGACGATTTCCACGATGGGAATCAGATACAGTTGTGGCCCT
CCAAGTCCAACAATGATCCGAATCAGTTGTGGACGATCAAAAGGGATRRMACCATTCGATCCAATG
GCAGCTGCTTGACCACGTATGGCTATACTGCTGGCGTCTATGTGATGATCTTCGACTGTAATACTG
CTGTGCGGGAGGCCACTATTTGGCAGATATGGGRCAATGGGACCATCATCAATCCAAGATCCAATC
TGGTTTTGGCAGCATCATCTGGAATCAAAGGCACTACGCTTACGGTGCAAACACTGGATTACACGT
TGGGACAGGGCTGGCTTGCCGGTAATGATACCGCCCCACGCGAGGTGACCATATATGGTTTTCAGGG
ACCTTTGCATGGAATCAAATSRAGGGAGTGTGTGGGTGGAGACGTGCGWSAGTAGCCAAMAGAACC
AAZ2ARATGGGCTTTGTACGGGGATGGTTCCTATACGCCCCAAACAAAACCAAGACCAATGCCTCAC
CKBTGGGAGAGACTCCGTTTCAACAGTAATCAATATAGTTAGCTGCAGCGSWGSWTCGKSKKSKCA
GCGATGGGTGTTTACCAATGAAKRSGCCATTTTGAATTTAAAGAVWRGSYYGRYSRTGGATGTGGC
GCAAGCAAATCCAAAGCTCCGCCGAATAATTATCTATCCTGCCACAGGAAAACCAAATCAAATGTG
GCTTCCCGTGYYMTGA

II) MLA-Sequenz:

TACGAGAGGCTAAGACTCAGAGTTACGCATCAAACCACGGGCGAKGAATACTTCCGGTTCATCAG
CTTCTCCGAGATTATGTCTCAAGCGGAAGCTTTTCCAATGAGATACCACTCTTGCGTCAGTCTACG

ATCCCCGTCTCCGATGCGCAAAGATTTGTCTTGGTGGAGCTCACCAACCAGGGGSRRGACTCGRTY
ACGGCCGCCATCGACGTTACCAATSYKTACGTCGTGGCTTACCAAGCAGGCGACCAATCCTACTTT
TTGCGCGACGCACCACGCGGCGCGGAAACGCACCTCTTCACCGGCACCACCCGAZ1TCCTCTCTCC
CATTCAMYGGAAGCTACMCYGATCTGGAGCGATACGCCGGACATAGGGACCAGATCCCTCTCGGTA
TAGASCAACTCATTCAATCCGTCWCKGCGCTTCGTTWYCCGGGCGGCAGCACGCGTRCYCAAGCTC
GTTTCGATTTTAATCCTCATTCAAGATGATCTCCGAGGCCGCCAGATTCAATCCCATCTTATGGAGGK
MYCGCCAAKAYATTAACAGTGGGGMRTCATTTCTGCCAGACRTGTACATGCTGGAGCTGGAGACGA
GTTGGGGCCAACAATCCACGCAAGTCCAGCATTCAACCGATGGCGTTTTTAATAACCCAWTYCGGT
TGGCTATAYCYMCYGGTAACCTTCGTGACGTTGWCYAATGTTGCKMYGTGATCGCCAGCTTGGCGA

TCATGTTGTTTGTATGCGGAGAGCGGCCATCTTCCTCT

III) MLB-Sequenz:

GATGATGTTACCTGCAGTGCTTCGGAACCTACGGTGCGGATTGTGGGTGCAARTGGCATGYGCGTG
GACGTCCGAGATGACGATTTCCACGATGGGAATCAGATACAGTTGTGGCCCTCCAAGTCCAACAAT
GATCCGAATCAGTTGTGGACGATCAAAGGGATRRMACCATTCGATCCAATGGCAGCTGCTTGACC
ACGTATGGCTATACTGCTGGCGTCTATGTGATGATCTTCGACTGTAATACTGCTGTGCGGGAGGCC
ACTATTTGGCAGATATGGGRCAATGGGACCATCATCAATCCAAGATCCAATCTGGTTTTGGCAGCA
TCATCTGGAATCAAAGGCACTACGCTTACGGTGCAAACACTGGATTACACGTTGGGACAGGGCTGG

CTTGCCGGTAATGATACCGCCCCACGCGAGGTGACCATATATGGTTTCAGGGACCTTTGCATGGAA
TCAAATSRAGGGAGTGTGTGGGTGGAGACGTGCGWSAGTAGCCAAMAGAACCAAZ2ARATGGGCTT
TGTAACGGGGATGGTTCTATACGCCCCAAACAAAACCAAGACCAATGCCTCACCKBTGGGAGAGACT
CCGTTTCAACAGTAATCAATATAGTTAGCTGCAGCGSWGSWTCGKSKKSKCAGCGATGGGTGTTTA
CCAATGAAKRSGCCATTTTGAATTTAAAGAVWRGSYYGRYSRTGGATGTGGCGCAAGCAAATCCAA
AGCTCCGCCGAATAATTATCTATCCTGCCACAGGAAAACCAAATCAAATGTGGCTTCCCGTGYMT
GA

Die Nukleotide sind gemäß dem IUPAC-IUB Code definiert; Z₁ bezeichnet die Nukleotidsequenz GAT AGA oder fehlt, während Z₂ die Nukleotidsequenz GGC bezeichnet oder fehlt.

Ein spezifisches Nukleinsäuremolekül, das nach dem oben angegebenen Verfahren dargestellt wurde und die gesamte ML-I kodierende Sequenz umfaßt, ist in der Abbildung 1a gezeigt. Weitere spezifische Nukleinsäuremoleküle, die für die MLA-Kette von Mistellektin I kodieren und nach dem oben angegebenen Verfahren dargestellt wurden, werden in Abbildung 2a und Abbildung 3a gezeigt. In Abbildungen 7a bis 12a sind spezifische Sequenzen für MLB-Nukleinsäuremoleküle, die nach dem oben beschriebenen Verfahren dargestellt wurden, aufgeführt. Dabei kodiert jede dieser Nukleinsäuresequenzen für ein Polypeptid, das durch Proteinsequenzierung des ML-I-Gemisches aus natürlichem Mistelextrakt hervorgegangen ist.

Die vorliegende Erfindung umfaßt außerdem Nukleinsäuremoleküle, die für ein Mistellektin-Polypeptid, wie oben beschrieben, kodieren und dadurch gekennzeichnet sind, daß der Kodongebrauch an die Bedürfnisse eines heterologen Wirts angepaßt ist. In Abbildung 4a ist eine solche Nukleinsäuresequenz dargestellt, wobei der Kodongebrauch an die bevorzugte Kodonverwendung der Gattung *Brassica* angepaßt ist. Diese

Gattung wurde ausgewählt, da sie sowohl als Sommer- als auch als Winterform in den mittleren Breiten Europas, Nordamerikas und Asiens hervorragend gedeiht. Die Einsatzmöglichkeiten für Raps zur Produktion von rekombinanten Proteinen konnte von verschiedenen Firmen und Forschungsinstituten gezeigt werden. Anwendungsbeispiele sind die Produktion von gastrischer Lipase zum Einsatz in der Mukoviszidose-Behandlung oder die Kopplung an Oleosine zur erleichterten Aufreinigung der rekombinanten Proteine aus der Lipidphase der Rapsölsamen.

Die in Abbildungen 5a, 6a und 13a bis 18a dargestellten Sequenzen repräsentieren Nukleinsäuremoleküle, die für MLA-Polypeptide bzw. für MLB-Polypeptide des Mistel-*lektins I* kodieren und ebenfalls in ihrer Kodonverwendung an die Gattung *Brassica* angepaßt sind. Der Homologiegrad zwischen diesen angepaßten Sequenzen zu den in Abb. 2a und 7a dargestellten Nukleinsäuresequenzen beträgt für MLA ca. 61% und für MLB ungefähr 63%.

Durch die vorliegende Erfindung wird weiterhin ein Vektor zur Verfügung gestellt, der eines der oben beschriebenen Nukleinsäuremoleküle oder ein Fragment davon sowie einen die Expression dieses Nukleinsäuremoleküls regulierenden Promotor umfaßt. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält dieser Vektor in funktioneller Verbindung mit den oben beschriebenen Nukleinsäuremolekülen einen Promotor, der nur in der vorgesehenen Wirtszelle aktiviert werden kann. Die Wirtszelle kann dabei eine pflanzliche oder eine tierische Zelle sein. Wirtszellspezifische Promotoren werden bereits, teilweise zusammen mit zelltypspezifischen, regulierbaren Enhancersequenzen, zur selektiven Expression von therapeutischen Genen eingesetzt (Walter W. und Stein U., *Molecular Biotechnology*, 1996, 6 (3), S. 267-86). Es wurden ebenfalls Systeme entwickelt, in denen Induktoren und Repressoren auf einen gentechnisch modifizierten Transkriptionsfaktor wirken, der spezifisch einen ebenfalls modifizierten Promotor erkennt. Dies erlaubt die regulierte Expression von z.B. therapeutischen Proteinen, ohne dabei zelluläre Promotoren unspezifisch zu aktivieren (Miller N. und Whelan J., *Human Gene Therapy*, 1997, 8(7), S. 803-815).

Ein bevorzugter Vektor ist ein RNA-Vektor, wie z.B. in Kumagai et al. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1993, 90, S. 427-430, beschrieben. Dieses System bietet im Vergleich zu

anderen Pflanzenexpressionssystemen die Vorteile, daß erstens hohe Ausbeuten an rekombinanten Proteinen erzielt werden können und zweitens eine wesentlich schnellere Etablierung des Verfahrens stattfindet, da nur der RNA-Vektor genetisch verändert wird und die Pflanze nach Infektion die Produktion des rekombinanten Proteins aufnimmt.

Wirtssysteme, die zur heterologen Expression der oben beschriebenen Nukleinsäuren dienen sollen, können aus der Bakterienzellen, Pflanzenzellen mit der Ausnahme von Mistelzellen; Insektenzellen; Insektenlarven; Vertebratenzellen, bevorzugt Säugerzellen; Hefezellen; Pilzzellen; transgene Vertebraten mit Ausnahme des Menschen und/oder transgene Pflanzen mit der Ausnahme von Mistelpflanzen umfassenden Gruppe ausgewählt sein. Dabei werden bevorzugterweise *Escherichia coli* als Bakterienzellen, Rapszellen als Pflanzenzellen, *Trichoplusia ni* als Insektenlarven, *Spodoptera frugiperda*-Zellen als Insektenzellen und Zebrafische als Vertebraten verwendet.

Die vorliegende Erfindung umfaßt pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eines der oben erwähnten Nukleinsäuremoleküle oder einen der oben beschriebenen Vektoren enthalten.

Eine bevorzugte pharmazeutische Zusammensetzung enthält zusätzlich Liposomen, die die linearen Nukleinsäuremoleküle bzw. die Vektoren einschließen, um sie gegen nukleolytischen Abbau zu schützen. Dabei können diese Liposomen auf ihrer Oberfläche Zellerkennungsmoleküle tragen, die eine selektive Anlagerung an spezifische Zielzellen ermöglichen. Solche oberflächenmodifizierten Liposomen der sogenannten "zweiten Generation" (z.B. Immunliposomen und "long-circulating liposomes") werden bereits zur gezielten Transfektion spezifischer Zelltypen von Krebspatienten erfolgreich eingesetzt (Storm G. und Crommelin D.J., *Hybridoma*, 1997, 16 (1), S. 119-125; Thierry A.R. et al., *Gene Therapy*, 1997, 4 (3), S. 226-237).

Eine weitere pharmazeutische Zusammensetzung ist vorgesehen, bei der das lineare Nukleinsäuremolekül bzw. der Vektor direkt oder über ein Linkersystem (z.B. Biotin-Streptavidin-Kopplung) an eines der oben beschriebenen MLB-Polypeptide gekoppelt wird. Die MLB-Polypeptideinheit vermittelt dabei die Anlagerung des Komplexes an zuk-

kerhaltige Strukturen auf der Zellmembran und induziert die endozytotische Aufnahme des Komplexes. Auf diese Weise kann z.B. eine für das zytotoxische MLA kodierende Nukleinsäure gerichtet in eine Zelle transportiert werden, wo sie anschließend in ein Protein translatiert wird und dann die zelleigenen Ribosomen inaktiviert. Zusätzlich kann ein solcher Komplex Peptide wie z.B. Antikörper, Antikörperfragmente oder rezeptorbindende Peptide (Liganden) enthalten, die in der Lage sind, zellspezifische Bindungen durchzuführen.

Eine weitere bevorzugte pharmakologische Zusammensetzung umfaßt neben dem linearen Nukleinsäuremolekül oder dem Vektor einen Viruspartikel. In diesem Fall ist ein Virus-Vektor bevorzugt. Der Viruspartikel kann dabei auf seiner Oberfläche ebenfalls Zellerkennungsmoleküle zur spezifischen Zellerkennung tragen. Diese Moleküle können z.B. Fusionsproteine von viralen Proteinen mit zellspezifisch bindenden Polypeptiden sein. Durch Präsentation dieser Peptide auf der Oberfläche des Viruspartikels kann eine gezielte Anlagerung dieser Partikel erreicht werden (Joelson T. et al., *Journal of General Virology*, 1997, 78 (6), S. 1213-1217; Grabherr R. et al., *Biotechnics*, 1997, 22 (4), S. 730-735).

Die vorliegende Erfindung umfaßt weiterhin eine pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens eines der oben beschriebenen Mistellektin-Polypeptide und/oder mindestens ein Fragment derselben als zytotoxische Komponente enthält. Die pharmazeutische Effizienz einer solchen Zusammensetzung kann wiederum durch Kopplung der Polypeptide oder Polypeptid-Fragmente mit Zellerkennungsmolekülen, die selektiv an Zielzellen binden, erhöht werden. In einer bevorzugten Ausführungsform der pharmazeutischen Zusammensetzung ist das Zellerkennungsmolekül ein Antikörpermolekül, ein Antikörper-Fragment oder jedes andere Protein- und Peptidmolekül, welches die Fähigkeit besitzt, spezifisch an die Zielzellen zu binden, z.B. ein Peptidhormon oder ein Fragment dieses Hormons wie das "gonadotropin-releasing hormone" und solche Fragmente, die spezifisch an Rezeptoren von Adenokarzinomzellen binden oder Peptide, die bei einer speziellen Leukämie-Form an den Interleukin-2-Wachstumsfaktor Rezeptor der Lymphomzellen ("cutaneous T cell lymphoma") binden. Auch Nicht-Protein-Moleküle, die sich in Zielzellen anreichern bzw. an sie binden, wie cis-Platin oder Häm und dessen Vorstufen, können geeignete Zellerkennungsmoleküle für die Kopplung an die zytotoxische Komponente des ML-I sein. Dadurch, daß die zytotoxische Komponente gezielt

ins Zellinnere der entarteten Zellen gelangt, können die Dosis an Toxin relativ gering gehalten werden und Nebenwirkungen auf gesundes Gewebe minimiert werden.

Dabei können diese Zielerkennungsmoleküle durch bekannte chemische Verfahren an die Mistellektin-Polypeptide gekoppelt werden. Des weiteren ist es möglich, Fusionsproteine aus oben beschriebenen Polypeptiden und einem geeigneten Antikörper bzw. einem Fragment davon in einem der ebenfalls oben beschriebenen Wirtssysteme zu erzeugen. Als Fusionsproteine eignen sich z.B. auch rekombinante Proteine, die aus einem hier beschriebenen Polypeptid und einer IL-2 Rezeptor-bindenden "homing"-Komponente oder einem gentechnisch modifizierten Fragment des Gonadotropin-Releasing-Faktors bestehen.

Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung umfaßt mindestens eines der oben beschriebenen Polypeptide und/oder ein Fragment davon, in der Regel zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger. Dabei läßt sich den Bedürfnissen des Patienten entsprechend eine bestimmte Mischung verschiedener MLA- und/oder MLB-Polypeptide zusammenstellen. Um die Diversität der Mistellektin-I-Isoenzyme des natürlichen Mistelextraktes nachzuempfinden, enthält eine zytotoxische Zusammensetzung bevorzugt mehrere bzw. alle der oben angegebenen MLA/MLB-Polypeptide. Der pharmazeutisch verträgliche Träger kann ein Puffer, ein Verdünnungsmittel, ein Füllstoff, Lösungsmittel, Gleitmittel, Geschmacksstoff, Bindungsmittel, Konservierungsmittel und/oder einschließendes Material sein. Die pharmazeutische Zusammensetzung wird so formuliert, daß sie sowohl zur oralen als auch parenteralen Verabreichung, insbesondere der subkutanen, intramuskulären und intravenösen Verabreichung geeignet ist. Bei bestimmten Erkrankungen können auch inhalative, rektale, vaginale und kutane Darreichungsformen zur Anwendung kommen.

Ein oben erwähntes erfindungsgemäßes Mistellektin-Polypeptid oder ein Fragment davon kann aufgrund einer anti-tumorigenen Wirkung zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von unkontrolliertem Zellwachstum, z.B. von Krebs eingesetzt werden. Des weiteren kann ein solches Mistellektin-Polypeptid oder ein Fragment davon, dessen zytotoxische Aktivität, z.B. durch Veränderungen am aktiven Zentrum (Aminosäuren Y₇₆, Y₁₁₅, E₁₆₅, R₁₆₈, W₁₉₉) blockiert wurde, in Verbindung mit mindestens einem weiteren An-

tigen zur Herstellung eines Medikamentes dienen, welches die Immunreaktion gegen das weitere Antigen zu stärken vermag. Aus z.B. dem europäischen Patent 0 320 528 sind bereits Proteine bekannt (Hämocyanine und Arylphorine), die eine stark antigene Reaktion hervorrufen können. Ähnlich wie diese Substanzen können auch die erfindungsgemäßen Mistellektine eine Aktivierung von T-Lymphozyten und Lymphokinproduzierenden Makrophagen auslösen und dadurch die körpereigene Abwehr stärken.

Weiterhin umfaßt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Herstellen eines Mistellektin-Polypeptides in Mistelzellen und/oder einer transgenen Mistelpflanze mit der folgenden Sequenz:

Y E R L R L R V T H Q T T G X1 E Y F R F I T L
L R D Y V S S G S F S N E I P L L R Q S T I P
V S D A Q R F V L V E L T N Q G X2 D S X3 T A A
I D V T N X4 Y V V A Y Q A G D Q S Y F L R D A
P R G A E T H L F T G T T R X5 S S L P F X6 G S
Y X7 D L E R Y A G H R D Q I P L G I X8 Q L I Q
S V X9 A L R X10 P G G S T R X11 Q A R S I L I L
I Q M I S E A A R F N P I L W R X12 R Q X13 I N
S G X14 S F L P D X15 Y M L E L E T S W G Q Q S
T Q V Q H S T D G V F N N P X16 R L A I X17 X18 G
N F V T L X19 N V R X20 V I A S L A I M L F V C
G E R P S S S D V R Y W P L V I R P V I A D D
V T C S A S E P T V R I V G R X21 G M X22 V D V

R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S N N D P N
Q L W T I K R D X23 T I R S N G S C L T T Y G Y
T A G V Y V M I F D C N T A V R E A T I W Q I
W X24 N G T I I N P R S N L V L A A S S G I K G
T T L T V Q T L D Y T L G Q G W L A G N D T A
P R E V T I Y G F R D L C M E S N X25 G S V W V
E T C X26 S S Q X27 N Q X28 X29 W A L Y G D G S I R
P K Q N Q D Q C L T X30 G R D S V S T V I N I V
S C S X31 X32 S X33 X34 Q R W V F T N E X35 A I L N
L K X36 X37 X38 X39 X40 D V A Q A N P K L R R I I I
Y P A T G K P N Q M W L P V X41

umfassend den Schritt des Exprimierens eines eukaryontischen Vektors, der eine für das Mistellektin-Polypeptid oder ein Fragment davon kodierende Nukleinsäure mit der ursprünglich in Mistelzell-DNA gefundenen Nukleinsäuresequenz enthält, in einer Mistelzelle oder einer transgenen Mistelpflanze, wobei das Transkriptionsprodukt dieses Nukleinsäuremoleküls in Mistelzellen oder transgenen Mistelpflanzen durch RNA-Editing und weitere normalerweise vorkommende posttranskriptionale und/oder posttranslationale Mechanismen modifiziert wird und damit gegebenenfalls zur Herstellung des natürlichen Mistellekingemisches führt,

wobei X1 D oder E ist; X2 G oder Q ist; X3 I oder V ist; X4 L oder A ist; X5 DR ist oder fehlt; X6 N oder T ist; X7 P oder T ist; X8 D oder E ist; 9 S oder T ist; X10 F oder Y ist; X11 T oder A ist; X12 A oder Y ist; X13 Y oder D ist; X14 A oder E ist; X15 V oder M ist;

X16 I oder F ist; X17 P oder S ist; X18 P oder T ist; X19 T oder S ist; X20 D oder S ist; X21 N oder S ist; X22 C oder R ist; X23 G oder N ist; X24 G oder D ist; X25 G oder Q ist; X26 V oder D ist; X27 Q oder K ist; X28 G ist oder fehlt; X29 R oder K ist; X30 C oder S oder V ist; X31 A oder G ist; X32 G oder A ist; X33 S oder G ist; X34 G oder S ist; X35 G oder Y ist; X36 N oder S oder T oder K ist; X37 S oder G ist; X38 L oder P ist; X39 A oder M ist; X40 M oder V ist; X41 P oder F ist.

In Anlehnung an das oben beschriebene Verfahren werden zwei weitere Verfahren zum Herstellen der Mistellektin-A-Kette und der Mistellektin-B-Kette oder einem Fragment davon bereitgestellt, welche die folgenden Sequenzen oder ein Fragment davon umfassen:

Mistellektin-A:

Y E R L R L R V T H Q T T G X1 E Y F R F I T L

L R D Y V S S G S F S N E I P L L R Q S T I P

V S D A Q R F V L V E L T N Q G X2 D S X3 T A A

I D V T N X4 Y V V A Y Q A G D Q S Y F L R D A

P R G A E T H L F T G T T R X5 S S L P F X6 G S

Y X7 D L E R Y A G H R D Q I P L G I X8 Q L I Q

S V X9 A L R X10 P G G S T R X11 Q A R S I L I L

I Q M I S E A A R F N P I L W R X12 R Q X13 I N

S G X14 S F L P D X15 Y M L E L E T S W G Q Q S

T Q V Q H S T D G V F N N P X16 R L A I X17 X18 G

N F V T L X19 N V R X20 V I A S L A I M L F V C

G E R P S S S

Mistellektin-B:

D D V T C S A S E P T V R I V G R X21 G M X22 V D
V R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S N N D P N
Q L W T I K R D X23 T I R S N G S C L T T Y G Y
T A G V Y V M I F D C N T A V R E A T I W Q I W
X24 N G T I I N P R S N L V L A A S S G I K G T T
L T V Q T L D Y T L G Q G W L A G N D T A P R E
V T I Y G F R D L C M E S N X25 G S V W V E T C
X26 S S Q X27 N Q X28 X29 W A L Y G D G S I R P K Q N
Q D Q C L T X30 G R D S V S T V I N I V S C S X31
X32 S X33 X34 Q R W V F T N E X35 A I L N L K X36 X37
X38 X39 X40 D V A Q A N P K L R R I I I Y P A T G
K P N Q M W L P V X41

Ein erfindungsgemäßes Verfahren zum Bereitstellen eines Nukleinsäuremoleküls, das in einer Mistelzelle oder einer transgenen Mistelpflanze für die oben erwähnten Mistellektin-Polypeptide kodiert, umfaßt die folgenden Schritte:

- a) Präparieren von Mistelzell-RNA oder chromosomaler Mistelzell-DNA und

- b) Amplifizieren von Mistelzell-RNA oder chromosomaler Mistellektin-DNA durch PCR unter Verwendung von Oligonukleotiden, die von der in Abb.1b dargestellten Mistellektin abgeleitet sind, und
- c) gegebenenfalls Identifizieren von Sequenzen, die 5' und 3' von der amplifizierten Nukleinsäure liegen sowie deren Amplifikation, und
- d) Isolieren der in Schritt b) und/oder c) isolierten Nukleinsäuremoleküle, und
- e) gegebenenfalls Ligieren mehrerer der in Schritt b) und/oder c) isolierten Nukleinsäuremoleküle, so daß ein Nukleinsäuremolekül mit vollständigem offenen Leseraster erhalten, und
- f) gegebenenfalls gezieltes Mutieren des erhaltenen Nukleinsäuremoleküls, um das Nukleinsäuremolekül dem üblichen genetischen Code für eine der in Mistelzellen identifizierten Mistellektin-Polypeptidisoformen anzupassen und/oder die Expression zu optimieren.

~~Zuerst wird pflanzliche RNA oder DNA vorzugsweise aus Frischmaterial durch verschiedene, allgemein bekannte Verfahren isoliert (Quiagen Versuchsprotokoll, Nickrent, D.L. et al., American Journal of Botany, v.81, n.9, (1994): 1149-1160; Beispiel 1). Unter Verwendung der im Beispiel 1 beschriebenen degenerierten Oligonukleotide BI und BII, die von dem in Abbildung 1b dargestellten Mistellektin-Polypeptid abgeleitet sind, wird das Mistellektin- I-Gen in einer PCR-Reaktion, deren Bedingungen in Beispiel 2 aufgeführt sind, amplifiziert. Falls dieser Amplifikationsschritt nicht das vollständige offene Leseraster von ML-I umfaßt, kann unter Verwendung der RACE-Technik mit den in Beispiel 3 angegebenen entsprechenden Oligonukleotiden der 5'- und 3'-Bereich der amplifizierten Nukleinsäuren identifiziert werden. Die so gewonnenen Nukleinsäuremoleküle werden isoliert und gegebenenfalls unter Verwendung geeigneter Restriktionsschnittstellen so in einen Vektor ligiert, daß dieser das vollständige offene Leseraster enthält. Ein in diesem Vektor enthaltenes Nukleinsäuremolekül oder ein Fragment davon, das in einer Mistelzelle oder einer transgenen Mistelpflanze für ein wie oben beschriebenes Polypeptid kodiert, umfaßt die folgende Sequenz:~~

1) ML- I-Sequenz:

TACGAGAGGCTAAGACTCAGAGTTACGCATCAAACCACGGGCGAKGAATACTTCCGGTTCATCAG
CTTCTCCGAGATTATGTCTCAAGCGGAAGCTTTTCCAATGAGATACCACTCTTGCGTCAGTCTACG
ATCCCCGTCTCCGATGCGCAAAGATTTGTCTTGGTGGAGCTCACCAACCAGGGGSRRGACTCGRTY
ACGGCCGCCATCGACGTTACCAATSYKTACGTCGTGGCTTACCAAGCAGGCGACCAATCCTACTTT
TTGCGCGACGCACCACGCGGCGCGGAAACGCACCTCTTCACCGGCACCACCCGAZ1TCCTCTCTCC
CATTCAMYGGAAGCTACMCYGATCTGGAGCGATACGCCGGACATAGGGACCAGATCCCTCTCGGTA
TAGASCAACTCATTCAATCCGTCWCKGCGCTTCGTTWYCCGGGCGGCAGCACGCGTRCYCAAGCTC
GTTGATTTTAATCCTCATTAGATGATCTCCGAGGCCGCCAGATTCAATCCCATCTTATGGAGGK
MYCGCCAAKAYATTAACAGTGGGGMRTCAATTTCTGCCAGACRTGTACATGCTGGAGCTGGAGACGA
GTTGGGGCCAACAATCCACGCAAGTCCAGCATTCAACCGATGGCGTTTTTAATAACCCAWTYCGGT
TGGCTATAYCYMCYGGTAACTTCGTGACGTTGWCYAATGTTGCKMYGTGATCGCCAGCTTGCGGA
TCATGTTGTTTGTATGCGGAGAGCGGCCATCTTCCTCTGACGTGCGCTATTGGCCGCTGGTCATAC
GACCCGTGATAGCCGATGATGTTACCTGCAGTGCTTCGGAACCTACGGTGCGGATTGTGGGTCGAA
RTGGCATGYGCGTGACGTCCGAGATGACGATTTCCACGATGGGAATCAGATACAGTTGTGGCCCT
CCAAGTCCAACAATGATCCGAATCAGTTGTGGACGATCAAAGGGATRRMACCATTCGATCCAATG
GCAGCTGCTTGACCACGTATGGCTATACTGCTGGCGTCTATGTGATGATCTTCGACTGTAATACTG
CTGTGCGGGAGGCCACTATTTGGCAGATATGGGRCAATGGGACCATCATCAATCCAAGATCCAATC

TGGTTTTGGCAGCATCATCTGGAATCAAAGGCACTACGCTTACGGTGCAAACACTGGATTACACGT
TGGGACAGGGCTGGCTTGCCGGTAATGATACGCCCCACGCGAGGTGACCATATATGGTTTCAGGG
ACCTTTGCATGGAATCAAATSRAGGGAGTGTGTGGGTGGAGACGTGCGWSAGTAGCCAAMAGAACC
AAZ2ARATGGGCTTTGTACGGGGATGGTTCTATACGCCCCAAACAAAACCAAGACCAATGCCTCAC
CKBTGGGAGAGACTCCGTTTCAACAGTAATCAATATAGTTAGCTGCAGCGSWGSWTCGKSKKSKCA
GCGATGGGTGTTTACCAATGAAKRSGCCATTTTGAATTTAAAGAVWRGSYYGRYSRTGGATGTGGC
GCAAGCAAATCCAAAGCTCCGCCGAATAATTATCTATCCTGCCACAGGAAAACCAAATCAAATGTG
GCTTCCCGTGYMTGA

Ein erfindungsgemäßes Nukleinsäuremolekül oder ein Fragment davon, das in einer Mistelzelle oder einer transgenen Mistelpflanze für eine der oben erwähnten MLA-Polypeptide kodiert, umfaßt die folgende Sequenz:

II) MLA-Sequenz:

TACGAGAGGCTAAGACTCAGAGTTACGCATCAAACCACGGGCGAKGAATACTTCCGGTTCATCAGG
CTTCTCCGAGATTATGTCTCAAGCGGAAGCTTTTCCAATGAGATACCACTCTTGCGTCAGTCTACG
ATCCCCGTCTCCGATGCGCAAAGATTTGTCTTGGTGGAGCTACCAACCAGGGGSRRGACTCGRTY
ACGGCCGCCATCGACGTTACCAATSYKTACGTCGTGGCTTACCAAGCAGGCGACCAATCCTACTTT
TTGCGCGACGCACCACGCGGCGCGGAAACGCACCTCTTACCGGCACCACCCGAZ1TCCTCTCTCC
CATTCAMYGGAAGCTACMCYGATCTGGAGCGATACGCCGGACATAGGGACCAGATCCCTCTCGGTA
TAGASCAACTCATTCAATCCGTCWCKGCGCTTCGTTWYCCGGGCGGCAGCACGCGTRCYAAGCTC

GTTTCGATTTTAATCCTCATTTCAGATGATCTCCGAGGCCGCCAGATTCAATCCCATCTTATGGAGGK
MYCGCCAAKAYATTAACAGTGGGGMRTCATTCTGCCAGACRTGTACATGCTGGAGCTGGAGACGA
GTTGGGGCCAACAATCCACGCAAGTCCAGCATTCAACCGATGGCGTTTTTAATAACCCAWTYCGGT
TGGCTATAYCYMCYGGTAACTTCGTGACGTTGWCYAATGTTGCKMYGTGATCGCCAGCTTGGCGA

Des weiteren wird ein Nukleinsäuremolekül oder ein Fragment davon, das in einer Mistelzelle oder in einer transgenen Mistelpflanze für eines der oben erwähnten MLB-Polypeptide kodiert, mit der folgenden Sequenz zur Verfügung gestellt:

III) MLB-Sequenz:

GATGATGTTACCTGCAGTGCTTCGGAACCTACGGTGCGGATTGTGGGTGGAARTGGCATGYGCGTG
GACGTCCGAGATGACGATTTCACGATGGGAATCAGATACAGTTGTGGCCCTCCAAGTCCAACAAT
GATCCGAATCAGTTGTGGACGATCAAAAGGGATRRMACCATTCGATCCAATGGCAGCTGCTTGACC
ACGTATGGCTATACTGCTGGCGTCTATGTGATGATCTTCGACTGTAATACTGCTGTGCGGGAGGCC
ACTATTTGGCAGATATGGGRCAATGGGACCATCATCAATCCAAGATCCAATCTGGTTTTGGCAGCA
TCATCTGGAATCAAAGGCACTACGCTTACGGTGCAAACACTGGATTACACGTTGGGACAGGGCTGG
CTTGCCGGTAATGATACCGCCCCACGCGAGGTGACCATATATGGTTTCAGGGACCTTTGCATGGAA
TCAAATSRAGGGAGTGTGTGGGTGGAGACGTGCGWSAGTAGCCAAMAGAACCAAZ2ARATGGGCTT
TGTACGGGGATGGTTCTATACGCCCCAAACAAAACCAAGACCAATGCCTCACCKBTGGGAGAGACT
CCGTTTCAACAGTAATCAATATAGTTAGCTGCAGCGSWGSWTCGKSKKSKCAGCGATGGGTGTTTA

CCAATGAAKRSGCCATTTTGAATTTAAAGAVWRGSYYGRYSRTGGATGTGGCGCAAGCAAATCCAA
 AGCTCCGCCGAATAATTATCTATCCTGCCACAGGAAAACCAAATCAAATGTGGCTTCCCGTGYMT
 GA

Die Nukleotide sind gemäß dem IUPAC-IUB Code definiert; Z₁ bezeichnet zusätzlich die Nukleotidsequenz GAT AGA oder fehlt, während Z₂ die Nukleotidsequenz GGC bezeichnet oder fehlt.

Ein spezifisches Nukleinsäuremolekül, das in einer Mistelzelle oder in einer transgenen Mistelpflanze exprimiert werden soll und für ML-I kodiert, ist in Abbildung 1a dargestellt. Desweiteren sind spezifische Nukleinsäuremoleküle zur Expression in Mistelzellen oder einer transgenen Mistelpflanze, die für MLA-Polypeptide kodieren, in Abbildungen 2a und 3a dargestellt; in Abbildungen 7a bis 12a werden Nukleinsäuresequenzen gezeigt, die für MLB-Polypeptide, wie oben beschrieben, kodieren und ebenfalls zur Expression in Mistelzellen und/oder transgenen Mistelpflanzen vorgesehen sind. Die Expression dieser rekombinanten Nukleinsäuren, die die im natürlichen Mistelextrakt vorgefundenen posttranskriptionalen Änderungen der Polypeptidketten bereits in ihrer DNA-Sequenz kodiert haben, hat gegenüber der Expression der natürlichen ML-I-DNA den Vorteil, daß erstens eine größere Menge an rekombinantem Protein erzeugt wird, da der teilweise limitierende Prozeß der posttranskriptionalen Modifikation entfällt und zweitens die Zusammensetzung eines Mistellektin I-Gemisches wesentlich besser kontrolliert werden kann. Es ist ebenfalls beabsichtigt, Mistellektin-Nukleinsäuremoleküle in Mistelzellen und/oder transgenen Mistelpflanzen zu exprimieren, die in ihrer Kodonverwendung so modifiziert sind, daß dadurch die Expressionsrate optimiert wird.

Des weiteren stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Herstellen eines der oben beschriebenen Polypeptide zur Verfügung, welches das Modifizieren von Zuckerseitenketten durch enzymatische und/oder chemische Ergänzung, Entfernung und/oder Änderung einer oder mehrerer Seitenketten umfaßt (Macindoe W.M. et al., Carbohydrate Research, 1995, 269 (2):227-57; Meynial-Salles I. & Combes D., J. Biotechnol., 1996, 46(1), 1-14; Wong S.Y., Current Opinion in Structural Biology, 1995, 5(5), 599-604). Dadurch kann die in vivo-Aktivität einzelner MLA- und/oder MLB-Ketten verstärkt oder abgeschwächt werden bzw. bei eventuellen Abweichungen in Abhängigkeit vom Expres-

sionssystem den natürlichen Mistellektinen optimal nachempfunden werden. Es ist ebenfalls vorgesehen, derartig modifizierte Mistellektine einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung zuzusetzen.

Die folgenden Abbildungen und Beispiele erläutern die Erfindung:

- Abb. A: Darstellung eines Mistellektin-I-Dimers.
- Abb. 1: Darstellung der (a) Nukleinsäuresequenz und (b) Aminosäuresequenz von ML I.
- Abb. 2: Darstellung der (a) Nukleinsäuresequenz und (b) Aminosäuresequenz von Mistellektin A1.
- Abb. 3: Darstellung der (a) Nukleinsäuresequenz und (b) Aminosäuresequenz von Mistellektin A2.
- Abb.4: Darstellung der Nukleinsäuresequenz von ML I, wobei die Nukleinsäuresequenz dem Kodongebrauch von *Brassica* angepaßt ist.
- Abb.5: Darstellung der Nukleinsäuresequenz von Mistellektin A1, wobei die Nukleinsäuresequenz dem Kodongebrauch von *Brassica* angepaßt ist.
- Abb.6: Darstellung der Nukleinsäuresequenz von Mistellektion A2, wobei die Nukleinsäuresequenz dem Kodongebrauch von *Brassica* angepaßt ist.
- Abb.7: Darstellung der (a) Nukleinsäuresequenz und (b) Aminosäuresequenz von Mistellektin B.
- Abb.8: Darstellung der (a) Nukleinsäuresequenz und (b) Aminosäuresequenz von Mistellektin B1.
- Abb.9: Darstellung der (a) Nukleinsäuresequenz und (b) Aminosäuresequenz von Mistellektin B2.
- Abb. 10: Darstellung der (a) Nukleinsäuresequenz und (b) Aminosäuresequenz von Mistellektin B3.

- Abb. 11: Darstellung der (a) Nukleinsäuresequenz und (b) Aminosäuresequenz von Mistellektin B4.
- Abb. 12: Darstellung der (a) Nukleinsäuresequenz und (b) Aminosäuresequenz von Mistellektin B5.
- Abb. 13: Darstellung der Nukleinsäuresequenz von Mistellektin B, wobei die Nukleinsäuresequenz dem Kodongebrauch von *Brassica* angepaßt ist.
- Abb. 14: Darstellung der Nukleinsäuresequenz von Mistellektin B1, wobei die Nukleinsäuresequenz dem Kodongebrauch von *Brassica* angepaßt ist.
- Abb. 15: Darstellung der Nukleinsäuresequenz von Mistellektin B2, wobei die Nukleinsäuresequenz dem Kodongebrauch von *Brassica* angepaßt ist.
- Abb. 16: Darstellung der Nukleinsäuresequenz von Mistellektin B3, wobei die Nukleinsäuresequenz dem Kodongebrauch von *Brassica* angepaßt ist.
- Abb. 17: Darstellung der Nukleinsäuresequenz von Mistellektin B4, wobei die Nukleinsäuresequenz dem Kodongebrauch von *Brassica* angepaßt ist.
- Abb. 18: Darstellung der Nukleinsäuresequenz von Mistellektin B5, wobei die Nukleinsäuresequenz dem Kodongebrauch von *Brassica* angepaßt ist.

Beispiel 1

Es wurden Mistelpflanzen der Art *Viscum album* L. ssp. *platyspermum* Kell von im Elsaß wachsenden Pappeln geerntet und direkt nach der Ernte eingefroren. Das Pflanzenmaterial wurde im Labor in flüssigem Stickstoff zerstoßen und anschließend die DNA von 100 mg Pflanzenmaterial durch das im DNeasy Plant Mini-Handbook 09/96 von Qiagen beschriebene Verfahren isoliert.

Beispiel 2

PCR-Bedingungen zur Amplifikation von Mistellektin-I-DNA:

Für die Amplifikation von genomischer Mistellektin-I-DNA wurden 100 ng Template-DNA, präpariert wie in Beispiel 1 angegeben, in einer PCR-Reaktion mit 30 Zyklen unter Verwendung von Taq-Polymerase (Boehringer Mannheim) verwendet. Der Template-DNA wurden 1 µg Primer, MgCl₂ (Endkonzentration 2 mM), Nukleotidgemisch A, T, C, G (Endkonzentration 0,2 mM) und 2,5 Einheiten Taq-Polymerase zugesetzt. Die Reaktion wurde durch einen Denaturierungsschritt der DNA für 5 Minuten bei 94°C als Hotstart-PCR gestartet. Dabei vermischten sich das Enzym und die restlichen Reagenzien erst nach dem eine Wachbarriere zwischen den Komponenten geschmolzen war. Die 30 anschließenden Zyklen werden unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

Denaturierung	94°C	30 Sekunden
Annealing	55°C	30 Sekunden
Amplifikation	72°C	1 Minute

Im Anschluß an die 30 Zyklen wurde noch eine 7-minütige Verlängerungsreaktion bei 72°C durchgeführt, bevor die Reaktionsmischung auf 4°C heruntergekühlt wurde.

Die in der PCR-Reaktion eingesetzten Primer hybridisierten mit Fragmenten der für MLB kodierenden genomischen DNA und hatten die folgenden Sequenzen:

B1: GTN MGN GAY GAY GAY TTY CA

B2: AT YTG RTT NGG YTT NCC NGT

Die Nukleotide sind gemäß dem IUPAC-IUB-Code definiert.

Das Oligonukleotid B1 hybridisierte an den Nukleinsäurebereich, der den Aminosäuren 24 bis 30 der MLB-Sequenz entspricht, während das Oligonukleotid B2 an die für die Aminosäuren 253-258 von MLB kodierende komplementäre DNA-Sequenz hybridisierte.

Beispiel 3

Um die angrenzenden 3'- und 5'-Sequenzen der in Beispiel 2 amplifizierten DNA zu ermitteln, wurde die RACE-Technik verwendet. 2 µg RNA-Template wurden in cDNA-Synthese Puffer (Endkonzentration: 20mM Tris-HCl, 8 mM MgCl₂, 30 mM KCl, 1 mM Dithiothreitol; pH 8,5 (20°C)) mit AMV reverser Transkriptase, den Deoxynukleotiden und dem spezifischen Primer (s.u.) versetzt und 60 min bei 65°C inkubiert. Anschließend wurde die Probe 10 min bei 65°C inkubiert. Nach der Aufreinigung des ersten cDNA-Stranges wurde mit 2/5 der synthetisierten cDNA die "Tailing"-Reaktion mit terminaler Transferase durchgeführt. Nach der Tailing-Reaktion erfolgte eine PCR mit dem Oligo-dT-Anker-Primer und dem spezifischen Primer (Inkubationsbedingungen s.o., mit Ausnahme der Annealingtemperatur, die auf 50°C gesenkt wurde).

Zur Ermittlung der 5'-Bereiche der in Beispiel 2 amplifizierten Nukleinsäuremoleküle wird das Oligonukleotid mit folgender Sequenz benutzt:

CAC AGC AGT ATT ACA GTC GAA

Eine zu diesem Oligonukleotid komplementäre DNA-Sequenz kodiert die Aminosäuresequenz 79-85 des MLB-Polypeptides. Um in einem entsprechenden Experiment die 3'-Bereiche der amplifizierten Nukleinsäuremoleküle zu ermitteln, wurde das Oligonukleotid mit der folgenden Sequenz eingesetzt:

GTC TAT GTG ATG ATC TTC GAC TGT

Diese Nukleinsäuresequenz kodiert für den Aminosäurebereich 74-81 des MLB-Polypeptids. Für die 3'-RACE-Reaktion wurden dieselben Inkubationsbedingungen wie bei der 5'-RACE verwandt, mit Ausnahme der "Tailing"-Reaktion, die hier wegen des polyA-Schwanzes der mRNA nicht nötig ist. In beiden Verfahren wurde als zweiter Primer der Oligo-dT-Anker-Primer des Boehringer Mannheim Kits verwendet.

Beispiel 4

Pharmazeutische Zusammensetzung mit zytotoxischer Wirkung:

Mistel-, Tabak- und Rapszellen werden mit RNA-Vektoren, die für MLA1 und MLA2 kodieren, transfiziert, die Zellen jeweils nach einigen Tagen geerntet und die MLA1- und MLA2-Proteine durch Affinitätschromatographie gereinigt. Als Gelmaterial wird Divinylsulfon (DVS)-aktivierte Lactose-gekoppelte Sepharose 4B (Pharmacia) eingesetzt. Durch Behandlung mit 0,2 M HCl wird das Material aktiviert, d.h. die Sepharose-Struktur wird teilweise hydrolysiert und Zuckerbindungsstellen werden freigelegt, an welche die Lektine binden können. 100 ml Gelmaterial werden mit 0,2 M HCl in einem Büchner-Trichter gewaschen und in 200 ml 0,2 M HCl suspendiert. Durch 3,5-stündige Inkubation der Suspension bei 50°C im Wasserbad erfolgt die Hydrolyse des Gelmaterials. Die Suspension wird mit Wasser und anschließend mit Peptideluent (0,05 M $K_2HPO_4 \times 3H_2O$, 0,15 M NaCl, pH 7,0) säurefrei gewaschen. Dann wird die Suspension entgast, der Peptideluent abgesaugt, das zähflüssige Gelmaterial in eine Leersäule XK50/30 (3 x 50 cm; Pharmacia) gefüllt und mit Peptideluent pH 7,0 mit einer Fließgeschwindigkeit von zuerst 2,5 ml/min und dann 5 ml/min gepackt. Die Säule wird mit dem gleichen Eluent bei einer Fließgeschwindigkeit von 1 ml/min equilibriert. Das aus den transfizierten Mistelzellen gewonnene Zellextrakt wird zentrifugiert und der Überstand auf die Säule geladen. Die Auftrennung wird bei einer Fließgeschwindigkeit von 1 ml/min mit Peptideluent pH 7,0 durchgeführt. Die Lektine werden vom Säulenmaterial mit einem Puffer aus 0,2 M Lactose in Peptideluent pH 7,0 bei einer Fließgeschwindigkeit von 2 ml/min eluiert. Die Elution des Lektins von der Säule wird durch Messung der Absorption bei 206 nm gemessen. Die Lektin enthaltenden Fraktionen werden gesammelt, eingefroren und lyophilisiert. Falls gewünscht, kann ein weiterer Reinigungsschritt über eine HPLC-Säule erfolgen. Dazu eignet sich eine Vydac C4 300 A-Säule, die bei einer Fließgeschwindigkeit von 300 μ l/min und einem Gradienten von 20% bis 100% B in 60 Minuten gefahren wird, wobei Elutionsmittel A 0,17% TFA in Wasser ist und Elutionsmittel B 0,15% TFA in 80% CH_3CN in Wasser ist. Die Elution der Mistellektine wird bei einer Wellenlänge von 214 nm detektiert.

Die gereinigten MLA1- und MLA 2-Polypeptide werden an ein geeignetes Zellerkennungsmolekül gekoppelt. Ist das Zellerkennungsmolekül ein mono- oder polyklonaler Antikörper, kann dieser z.B. unter Verwendung von Glutaraldehyd an das zytotoxische MLA1 oder MLA2 gebunden werden oder direkt als chimäres Fusionprotein (Antikörper-MLA) in den entsprechenden Expressionssystemen exprimiert werden.

Beispiel 5**Pharmazeutische Zusammensetzung:**

Mistelzellen werden mit RNA-Vektoren transfiziert, die für die Mistellektine MLA1 und MLA2 sowie Mistellektine MLB bis MLB6 kodieren, transfiziert. Nach einigen Tagen werden die Mistellektinmonomere bzw. -dimere durch Verfahren wie in Beispiel 4 beschrieben aus den Mistelzellen extrahiert und gereinigt. Die so erhaltenen Monomere können in vitro zu heterologen und homologen Dimeren fusioniert werden. Auf diese Weise entsteht eine Vielzahl von unterschiedlichen Kombinationen der einzelnen MLA- und MLB-Polypeptide. Das so hergestellte heterogene Gemisch an ML- I-Dimeren und -Monomeren wird lyophilisiert und zur Formulierung mit einem geeigneten Träger verwendet.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Herstellen eines Mistellektin-Polypeptides im heterologen System mit der Sequenz:

Y E R L R L R V T H Q T T G X1 E Y F R F I T L
L R D Y V S S G S F S N E I P L L R Q S T I P
V S D A Q R F V L V E L T N Q G X2 D S X3 T A A
I D V T N X4 Y V V A Y Q A G D Q S Y F L R D A
P R G A E T H L F T G T T R X5 S S L P F X6 G S
Y X7 D L E R Y A G H R D Q I P L G I X8 Q L I Q
S V X9 A L R X10 P G G S T R X11 Q A R S I L I L
I Q M I S E A A R F N P I L W R X12 R Q X13 I N
S G X14 S F L P D X15 Y M L E L E T S W G Q Q S
T Q V Q H S T D G V F N N P X16 R L A I X17 X18 G
N F V T L X19 N V R X20 V I A S L A I M L F V C
G E R P S S S D V R Y W P L V I R P V I A D D
V T C S A S E P T V R I V G R X21 G M X22 V D V
R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S N N D P N
Q L W T I K R D X23 T I R S N G S C L T T Y G Y
T A G V Y V M I F D C N T A V R E A T I W Q I

W X24 N G T I I N P R S N L V L A A S S G I K G
T T L T V Q T L D Y T L G Q G W L A G N D T A
P R E V T I Y G F R D L C M E S N X25 G S V W V
E T C X26 S S Q X27 N Q X28 X29 W A L Y G D G S I R
P K Q N Q D Q C L T X30 G R D S V S T V I N I V
S C S X31 X32 S X33 X34 Q R W V F T N E X35 A I L N
L K X36 X37 X38 X39 X40 D V A Q A N P K L R R I I I
Y P A T G K P N Q M W L P V X41

oder eines Fragmentes davon, umfassend den Schritt des Exprimierens mit Hilfe eines eukaryontischen oder prokaryontischen Vektors, in den eine nach dem üblichen genetischen Code für das Mistellektin-Polypeptid oder ein Fragment davon kodierenden Nukleinsäure kloniert ist, in einem geeigneten heterologen eukaryontischen oder prokaryontischen Wirt,

wobei X1 D oder E ist; X2 G oder Q ist; X3 I oder V ist; X4 L oder A ist; X5 DR ist oder fehlt; X6 N oder T ist; X7 P oder T ist; X8 D oder E ist; X9 S oder T ist; X10 F oder Y ist; X11 T oder A ist; X12 A oder Y ist; X13 Y oder D ist; X14 A oder E ist; X15 V oder M ist; X16 I oder F ist; X17 P oder S ist; X18 P oder T ist; X19 T oder S ist; X20 D oder S ist; X21 N oder S ist; X22 C oder R ist; X23 G oder N ist; X24 G oder D ist; X25 G oder Q ist; X26 V oder D ist; X27 Q oder K ist; X28 G ist oder fehlt; X29 R oder K ist; X30 C oder S oder V ist; X31 A oder G ist; X32 G oder A ist; X33 S oder G ist; X34 G oder S ist; X35 G oder Y ist; X36 N oder S oder T oder K ist; X37 S oder G ist; X38 L oder P ist; X39 A oder M ist; X40 M oder V ist; X41 P oder F ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Mistellektin-Polypeptid der Mistellektin-A-Kette (MLA) oder einem Fragment davon entspricht und die folgende Sequenz oder ein Fragment davon umfaßt:

Y E R L R L R V T H Q T T G X1 E Y F R F I T L
L R D Y V S S G S F S N E I P L L R Q S T I P
V S D A Q R F V L V E L T N Q G X2 D S X3 T A A
I D V T N X4 Y V V A Y Q A G D Q S Y F L R D A
P R G A E T H L F T G T T R X5 S S L P F X6 G S
Y X7 D L E R Y A G H R D Q I P L G I X8 Q L I Q
S V X9 A L R X10 P G G S T R X11 Q A R S I L I L
I Q M I S E A A R F N P I L W R X12 R Q X13 I N
S G X14 S F L P D X15 Y M L E L E T S W G Q Q S
T Q V Q H S T D G V F N N P X16 R L A I X17 X18 G
N F V T L X19 N V R X20 V I A S L A I M L F V C
G E R P S S S

wobei X1 bis X20 die oben angegebene Bedeutung haben.

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Mistellektin-Polypeptid der Mistellektin-B-Kette (MLB) oder einem Fragment davon entspricht und die folgende Sequenz oder ein Fragment davon umfaßt:

D D V T C S A S E P T V R I V G R X21 G M X22 V D
V R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S N N D P N
Q L W T I K R D X23 T I R S N G S C L T T Y G Y
T A G V Y V M I F D C N T A V R E A T I W Q I W
X24 N G T I I N P R S N L V L A A S S G I K G T T
L T V Q T L D Y T L G Q G W L A G N D T A P R E
V T I Y G F R D L C M E S N X25 G S V W V E T C
X26 S S Q X27 N Q X28 X29 W A L Y G D G S I R P K Q N
Q D Q C L T X30 G R D S V S T V I N I V S C S X31
X32 S X33 X34 Q R W V F T N E X35 A I L N L K X36 X37
X38 X39 X40 D V A Q A N P K L R R I I I Y P A T G
K P N Q M W L P V X41

wobei X21 bis X41 die oben angegebene Bedeutung haben.

4. Mistellektin-Polypeptid mit der Sequenz:

Y E R L R L R V T H Q T T G X1 E Y F R F I T L
L R D Y V S S G S F S N E I P L L R Q S T I P
V S D A Q R F V L V E L T N Q G X2 D S X3 T A A
I D V T N X4 Y V V A Y Q A G D Q S Y F L R D A
P R G A E T H L F T G T T R X5 S S L P F X6 G S

Y X7 D L E R Y A G H R D Q I P L G I X8 Q L I Q
S V X9 A L R X10 P G G S T R X11 Q A R S I L I L
I Q M I S E A A R F N P I L W R X12 R Q X13 I N
S G X14 S F L P D X15 Y M L E L E T S W G Q Q S
T Q V Q H S T D G V F N N P X16 R L A I X17 X18 G
N F V T L X19 N V R X20 V I A S L A I M L F V C
G E R P S S S D V R Y W P L V I R P V I A D D
V T C S A S E P T V R I V G R X21 G M X22 V D V
R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S N N D P N
Q L W T I K R D X23 T I R S N G S C L T T Y G Y
T A G V Y V M I F D C N T A V R E A T I W Q I
W X24 N G T I I N P R S N L V L A A S S G I K G
T T L T V Q T L D Y T L G Q G W L A G N D T A
P R E V T I Y G F R D L C M E S N X25 G S V W V
E T C X26 S S Q X27 N Q X28 X29 W A L Y G D G S I R
P K Q N Q D Q C L T X30 G R D S V S T V I N I V
S C S X31 X32 S X33 X34 Q R W V F T N E X35 A I L N
L K X36 X37 X38 X39 X40 D V A Q A N P K L R R I I I
Y P A T G K P N Q M W L P V X41

oder ein Fragment davon,

wobei X1 D oder E ist; X2 G oder Q ist; X3 I oder V ist; X4 L oder A ist; X5 DR ist oder fehlt; X6 N oder T ist; X7 P oder T ist; X8 D oder E ist; X9 S oder T ist; X10 F oder Y ist; X11 T oder A ist; X12 A oder Y ist; X13 Y oder D ist; X14 A oder E ist; X15 V oder M ist; X16 I oder F ist; X17 P oder S ist; X18 P oder T ist; X19 T oder S ist; X20 D oder S ist; X21 N oder S ist; X22 C oder R ist; X23 G oder N ist; X24 G oder D ist; X25 G oder Q ist; X26 V oder D ist; X27 Q oder K ist; X28 G ist oder fehlt; X29 R oder K ist; X30 C oder S oder V ist; X31 A oder G ist; X32 G oder A ist; X33 S oder G ist; X34 G oder S ist; X35 G oder Y ist; X36 N oder S oder T oder K ist; X37 S oder G ist; X38 L oder P ist; X39 A oder M ist; X40 M oder V ist; X41 P oder F ist.

5. Mistellektin-Polypeptid nach Anspruch 4, umfassend die Sequenz:

Y E R L R L R V T H Q T T G X1 E Y F R F I T L

L R D Y V S S G S F S N E I P L L R Q S T I P

V S D A Q R F V L V E L T N Q G X2 D S X3 T A A

I D V T N X4 Y V V A Y Q A G D Q S Y F L R D A

P R G A E T H L F T G T T R X5 S S L P F X6 G S

Y X7 D L E R Y A G H R D Q I P L G I X8 Q L I Q

S V X9 A L R X10 P G G S T R X11 Q A R S I L I L

I Q M I S E A A R F N P I L W R X12 R Q X13 I N

S G X14 S F L P D X15 Y M L E L E T S W G Q Q S

T Q V Q H S T D G V F N N P X16 R L A I X17 X18 G

N F V T L X19 N V R X20 V I A S L A I M L F V C

G E R P S S S

oder ein Fragment dieser Sequenz, wobei das Mistellektin-Polypeptid der MLA-Kette oder einem Fragment davon entspricht und X1 bis X20 die oben angegebene Bedeutung haben.

6. Mistellektin-Polypeptid nach Anspruch 4, umfassend die Sequenz:

D D V T C S A S E P T V R I V G R X21 G M X22 V D
V R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S N N D P N
Q L W T I K R D X23 T I R S N G S C L T T Y G Y
T A G V Y V M I F D C N T A V R E A T I W Q I W
X24 N G T I I N P R S N L V L A A S S G I K G T T
L T V Q T L D Y T L G Q G W L A G N D T A P R E
V T I Y G F R D L C M E S N X25 G S V W V E T C
X26 S S Q X27 N Q X28 X29 W A L Y G D G S I R P K Q N
Q D Q C L T X30 G R D S V S T V I N I V S C S X31
X32 S X33 X34 Q R W V F T N E X35 A I L N L K X36 X37
X38 X39 X40 D V A Q A N P K L R R I I I Y P A T G
K P N Q M W L P V X41

oder ein Fragment dieser Sequenz, wobei das Mistellektin-Polypeptid der MLB-Kette oder einem Fragment davon entspricht und X21 bis X41 die oben angegebene Bedeutung haben.

7. Mistellektin-Polypeptid nach Anspruch 4, mit der in Abb.1b dargestellten Sequenz.

8. Mistellektin-Polypeptid nach Anspruch 5, mit der in Abb.3b dargestellten Sequenz.

9. Mistellektin-Polypeptid nach Anspruch 6, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- I) Polypeptid mit der in Abb. 7b dargestellten Sequenz,
- II) Polypeptid mit der in Abb. 8b dargestellten Sequenz,
- III) Polypeptid mit der in Abb. 9b dargestellten Sequenz,
- IV) Polypeptid mit der in Abb. 10b dargestellten Sequenz,
- V) Polypeptid mit der in Abb. 11b dargestellten Sequenz,
- VI) Polypeptid mit der in Abb. 12b dargestellten Sequenz.

10. Verfahren zum Bereitstellen eines Nukleinsäuremoleküls, das in einem heterologen Wirt für ein Mistellektin-Polypeptid nach Anspruch 4 kodiert, umfassend die Schritte:

- a) Präparieren von Mistelzell-RNA oder chromosomaler Mistelzell-DNA und
- b) Amplifizieren von Mistelzell-RNA oder chromosomaler Mistellektin-DNA durch PCR unter Verwendung von Oligonukleotiden, die von dem in Abb.1b dargestellten Mistellektin-Polypeptid abgeleitet sind, und
- c) gegebenenfalls Identifizieren von Sequenzen, die 5' und 3' von der amplifizierten Nukleinsäure liegen sowie deren Amplifikation, und
- d) Isolieren der in Schritt b) und/oder c) amplifizierten Nukleinsäuremoleküle, und

- e) gegebenenfalls Ligieren mehrerer der in Schritt b) und/oder c) amplifizierten Nukleinsäuremoleküle, so daß ein Nukleinsäuremolekül mit vollständigem offenen Leseraster erhalten wird und
- f) gezieltes Mutieren des erhaltenen Nukleinsäuremoleküls, um das Nukleinsäuremolekül dem üblichen genetischen Code des heterologen Wirtes für eine der in Mistelzellen identifizierten Mistellektin-Polypeptidisoformen anzupassen.

11. Nukleinsäuremolekül, kodierend für ein Polypeptid nach Anspruch 4 und umfassend die Sequenz:

TACGAGAGGCTAAGACTCAGAGTTACGCATCAAACCACGGGCGAKGAATACTTCCGGTTCATCAGG
CTTCTCCGAGATTATGTCTCAAGCGGAAGCTTTTCCAATGAGATACCACTCTTGCGTCAGTCTACG
ATCCCCGTCTCCGATGCGCAAAGATTGTCTTGGTGGAGCTCACCAACCAGGGGSRGACTCGRTY
ACGGCCGCCATCGACGTTACCAATSYKTACGTCGTGGCTTACCAAGCAGGCGACCAATCCTACTTT
TTGCGCGACGCACCACGCGGCGCGGAAACGCACCTCTTCACCGGCACCACCCGAZ1TCCTCTCTCC
CATTCAMYGGAAGCTACMCYGATCTGGAGCGATACGCCGGACATAGGGACCAGATCCCTCTCGGTA
TAGASCAACTCATTCAATCCGTWCCKGCGCTTCGTTWYCCGGGCGGCAGCACGCGTRCYCAAGCTC
GTTGATTTTAAATCCTCATTGATGATCTCCGAGGCCGCCAGATTCAATCCCATCTTATGGAGGK
MYCGCCAAYATTAACAGTGGGGMRTCATTTCTGCCAGACRTGTACATGCTGGAGCTGGAGACGA
GTTGGGGCCAACAATCCACGCAAGTCCAGCATTCAACCGATGGCGTTTTTAATAACCCAWTYCGGT
TGGCTATAYCYMCYGGTAACTTCGTGACGTTGWCYAATGTTGCKMYGTGATCGCCAGCTTGGCGA
TCATGTTGTTTGTATGCGGAGAGCGGCCATCTTCCTCTGACGTGCGCTATTGGCCGCTGGTCATAC

GACCCGTGATAGCCGATGATGTTACCTGCAGTGCTTCGGAACCTACGGTGCGGATTGTGGGTCGAA
RTGGCATGYGCGTGGACGTCCGAGATGACGATTTCCACGATGGGAATCAGATACAGTTGTGGCCCT
CCAAGTCCAACAATGATCCGAATCAGTTGTGGACGATCAAAAGGGATRRMACCATTCGATCCAATG
GCAGCTGCTTGACCACGTATGGCTATACTGCTGGCGTCTATGTGATGATCTTCGACTGTAATACTG
CTGTGCGGGAGGCCACTATTTGGCAGATATGGGRCAATGGGACCATCATCAATCCAAGATCCAATC
TGGTTTTGGCAGCATCATCTGGAATCAAAGGCACTACGCTTACGGTGCAAACACTGGATTACACGT
TGGGACAGGGCTGGCTTGCCGGTAATGATACCGCCCCACGCGAGGTGACCATATATGGTTTCAGGG
ACCTTTGCATGGAATCAAATSRAGGGAGTGTGTGGGTGGAGACGTGCGWSAGTAGCCAAMAGAACC
AAZ2ARATGGGCTTTGTACGGGGATGGTTCTATACGCCCCAAACAAAACCAAGACCAATGCCTCAC

CKBTGGGAGAGACTCCGTTTCAACAGTAATCAATATAGTTAGCTGCAGCGSWGSWTCGKSKKSKCA
GCGATGGGTGTTTACCAATGAAKRSGCCATTTTGAATTTAAAGAVWRGSYYGRYSRTGGATGTGGC
GCAAGCAAATCCAAAGCTCCGCCGAATAATTATCTATCCTGCCACAGGAAAACCAAATCAAATGTG
GCTTCCCGTGYYMTGA

oder ein Fragment davon, wobei die Nukleotide gemäß dem IUPAC-IUB Code definiert sind, und Z₁ die Nukleotidsequenz GAT AGA bezeichnet oder fehlt und Z₂ die Nukleotidsequenz GGC bezeichnet oder fehlt.

12. Nukleinsäuremolekül, das in einem heterologen Wirt für ein Polypeptid nach Anspruch 5 kodiert, umfassend die Sequenz:

TACGAGAGGCTAAGACTCAGAGTTACGCATCAAACCACGGGCGAKGAATACTTCCGGTTCATCAG

CTTCTCCGAGATTATGTCTCAAGCGGAAGCTTTTCCAATGAGATACCACTCTTGCGTCAGTCTACG
ATCCCCGTCTCCGATGCGCAAAGATTTGTCTTGGTGGAGCTCACCAACCAGGGGSRRGACTCGRTY
ACGGCCGCCATCGACGTTACCAATSYKTACGTCGTGGCTTACCAAGCAGGCGACCAATCCTACTTT
TTGCGCGACGCACCACGCGGCGGGAACGCACCTCTTCACCGGCACCACCCGAZ1TCCTCTCTCC
CATTCAMYGGAAGCTACMCYGATCTGGAGCGATACGCCGGACATAGGGACCAGATCCCTCTCGGTA
TAGASCAACTCATTCAATCCGTCWCKGCGCTTCGTTWYCCGGGCGGCAGCACGCGTRCYCAAGCTC
GTTGATTTTAATCCTCATTGATGATCTCCGAGGCCGCCAGATTCAATCCCATCTTATGGAGGK
MYCGCCAAKAYATTAACAGTGGGGMRTCATTTCTGCCAGACRTGTACATGCTGGAGCTGGAGACGA
GTTGGGGCCAACAATCCACGCAAGTCCAGCATTCAACCGATGGCGTTTTTAATAACCCAWTYCGGT
TGGCTATAYCYMCYGGTAACTTCGTGACGTTGWCYAATGTTGCKMYGTGATCGCCAGCTTGGCGA
TCATGTTGTTTGTATGCGGAGAGCGGCCATCTTCCTCT

oder ein Fragment davon, wobei die Nukleotide gemäß dem IUPAC-IUB Code definiert sind, und Z₁ die Nukleotidsequenz GAT AGA bezeichnet oder fehlt.

13. Nukleinsäuremolekül, das in einem heterologen Wirt für ein Polypeptid nach Anspruch 6 kodiert, umfassend die Sequenz:

GATGATGTTACCTGCAGTGCTTCGGAACCTACGGTGCGGATTGTGGGTCGAARTGGCATGYGCGTG
GACGTCCGAGATGACGATTTCCACGATGGGAATCAGATACAGTTGTGGCCCTCCAAGTCCAACAAT
GATCCGAATCAGTTGTGGACGATCAAAAGGGATRRMACCATTCGATCCAATGGCAGCTGCTTGACC
ACGTATGGCTATACTGCTGGCGTCTATGTGATGATCTTCGACTGTAATACTGCTGTGCGGGAGGCC

ACTATTTGGCAGATATGGGRCAATGGGACCATCATCAATCCAAGATCCAATCTGGTTTTGGCAGCA
TCATCTGGAATCAAAGGCACTACGCTTACGGTGCAAACACTGGATTACACGTTGGGACAGGGCTGG
CTTGCCGGTAATGATACCGCCCCACGCGAGGTGACCATATATGGTTTCAGGGACCTTTGCATGGAA
TCAAATSRAGGGAGTGTGTGGGTGGAGACGTGCGWSAGTAGCCAAMAGAACCAAZ2ARATGGGCTT
TGTACGGGGATGGTTCTATACGCCCCAAACAAAACCAAGACCAATGCCTCACCKBTGGGAGAGACT
CCGTTTCAACAGTAATCAATATAGTTAGCTGCAGCGSWGSWTCGKS KSKCAGCGATGGGTGTTTA
CCAATGAAKRSGCCATTTTGAATTTAAAGAVWRGSYYGRYSRTGGATGTGGCGCAAGCAAATCCAA
AGCTCCGCCGAATAATTATCTATCCTGCCACAGGAAAACCAAATCAAATGTGGCTTCCCGTGYMT
GA

oder ein Fragment davon, wobei die Nukleotide gemäß dem IUPAC-IUB Code definiert sind und Z₂ die Nukleotidsequenz GGC bezeichnet oder fehlt.

14. Nukleinsäuremolekül nach Anspruch 11, mit der in Abb. 1a dargestellten Sequenz.

15. Nukleinsäuremolekül nach Anspruch 12, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- I) Nukleinsäure mit der in Abb. 2a dargestellten Sequenz,
- II) Nukleinsäure mit der in Abb. 3a dargestellten Sequenz,

oder ein Fragment davon.

16. Nukleinsäuremolekül nach Anspruch 13, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- I) Nukleinsäure mit der in Abb. 7a dargestellten Sequenz,

- II) Nukleinsäure mit der in Abb. 8a dargestellten Sequenz,
- III) Nukleinsäure mit der in Abb. 9a dargestellten Sequenz,
- IV) Nukleinsäure mit der in Abb. 10a dargestellten Sequenz,
- V) Nukleinsäure mit der in Abb. 11a dargestellten Sequenz,
- VI) Nukleinsäure mit der in Abb. 12a dargestellten Sequenz,

oder ein Fragment davon.

17. Nukleinsäuremolekül, kodierend für ein Mistellektin-Polypeptid nach mindestens einem der Ansprüche 4 bis 9 oder für ein Fragment davon, wobei der Codongebrauch an die Bedürfnisse eines heterologen Wirtes angepaßt ist.

18. Nukleinsäuremolekül nach Anspruch 17 mit der in Abb. 4a dargestellten Sequenz, wobei der Codongebrauch an die bevorzugte Codonverwendung der Gattung Brassica angepaßt ist.

19. Nukleinsäuremolekül nach Anspruch 17, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- I) Nukleinsäure mit der in Abb. 5a dargestellten Sequenz,
- II) Nukleinsäure mit der in Abb. 6a dargestellten Sequenz,

20. Nukleinsäuremolekül nach Anspruch 17, ausgewählt aus der folgenden Gruppe:

- I) Nukleinsäure mit der in Abb. 13a dargestellten Sequenz,
- II) Nukleinsäure mit der in Abb. 14a dargestellten Sequenz,
- III) Nukleinsäure mit der in Abb. 15a dargestellten Sequenz,
- IV) Nukleinsäure mit der in Abb. 16a dargestellten Sequenz,
- V) Nukleinsäure mit der in Abb. 17a dargestellten Sequenz,

VI) Nukleinsäure mit der in Abb. 18a dargestellten Sequenz.

21. Vektor, der ein Nukleinsäuremolekül nach einem der Ansprüche 11 bis 20 oder ein Fragment davon und einen damit funktionell verbundenen Promotor umfaßt.
22. Vektor nach Anspruch 21, wobei der Promotor ein für eine vorgesehene Wirtszelle spezifischer Promotor ist.
23. Vektor nach Anspruch 21 und/oder 22, wobei der Vektor ein RNA-Vektor ist.
24. Wirtszelle zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 3, welche eine Bakterienzelle, eine Pflanzenzelle mit Ausnahme einer Mistelzelle, eine Insektenlarve, eine Insektenzelle, eine Vertebratenzelle, bevorzugt eine Säugerzelle, eine Hefezelle, eine Pilzzelle, ein transgener Vertebrat und/oder eine transgene Pflanze mit Ausnahme einer Mistelpflanze sein kann und ein Nukleinsäuremolekül nach einem der Ansprüche 11 bis 20 oder einen Vektor nach einem der Ansprüche 21 bis 23 enthält.
-
25. Wirtszelle nach Anspruch 24, wobei die Bakterienzelle *Escherichia coli* ist und/oder die Pflanzenzelle eine Rapszelle ist und/oder die Insektenlarve *Trichoplusia ni* ist und/oder die Insektenzelle eine *Spodoptera frugiperda* Zelle und/oder der Vertebrat ein Zebrafisch ist.
26. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens ein Nukleinsäuremolekül nach einem der Ansprüche 11 bis 20 oder mindestens einen Vektor nach einem der Ansprüche 21 bis 23.
27. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 26, weiterhin umfassend Liposomen.
28. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 27, wobei die Liposomen auf ihrer Oberfläche Zellerkennungsmoleküle tragen, wobei das Zellerkennungsmolekül Zielzellen selektiv bindet.

29. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 26, weiterhin umfassend MLB-Polypeptid nach einem der Ansprüche 6 oder 9.

30. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 29, wobei das MLB-Polypeptid oder das Nukleinsäuremolekül oder der Vektor an ein Zellerkennungsmolekül gekoppelt ist, wobei das Zellerkennungsmolekül Zielzellen selektiv bindet.

31. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 26, wobei die Nukleinsäure oder der Vektor mit einem Viruspartikel assoziiert sind.

32. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 31, wobei der Viruspartikel auf seiner Oberfläche ein Zellerkennungsmolekül trägt, wobei das Zellerkennungsmolekül Zielzellen selektiv bindet.

33. Pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens ein Polypeptid nach Anspruch 4 bis 9 und/oder ein Fragment davon umfaßt.

34. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 33, weiterhin umfassend ein geeignetes Zellerkennungsmolekül, wobei das Zellerkennungsmolekül Zielzellen selektiv bindet.

35. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 34, wobei das Zellerkennungsmolekül ausgewählt ist aus der Antikörpermoleküle oder Antikörper-Fragmente, Zellrezeptor-Liganden, Peptidhormone oder Fragmenten davon, umfassenden Gruppe.

36. Verwendung eines Mistellektin-Polypeptids nach mindestens einem der Ansprüche 4 bis 9 und/oder eines Fragmentes davon zum Herstellen eines Medikamentes zum Behandeln von unkontrolliertem Zellwachstum.

37. Verwendung eines Mistellektin-Polypeptids nach mindestens einem der Ansprüche 4 bis 9 und/oder eines Fragments davon ohne zytotoxische Aktivität zum Herstellen eines Medikamentes, das die Immunreaktion verstärkt.

38. Verwendung nach Anspruch 37, wobei das Medikament ein weiteres Antigen umfaßt.

39. Verwendung nach Anspruch 38, wobei das weitere Antigen ein tumorinduziertes Antigen, ein bakterielles oder virales Antigen ist.

40. Verfahren zum Herstellen eines Mistellektin-Polypeptides in Mistelzellen und/oder einer transgenen Mistelpflanze mit der Sequenz:

Y E R L R L R V T H Q T T G X1 E Y F R F I T L
L R D Y V S S G S F S N E I P L L R Q S T I P
V S D A Q R F V L V E L T N Q G X2 D S X3 T A A
I D V T N X4 Y V V A Y Q A G D Q S Y F L R D A
P R G A E T H L F T G T T R X5 S S L P F X6 G S
Y X7 D L E R Y A G H R D Q I P L G I X8 Q L I Q
S V X9 A L R X10 P G G S T R X11 Q A R S I L I L
I Q M I S E A A R F N P I L W R X12 R Q X13 I N
S G X14 S F L P D X15 Y M L E L E T S W G Q Q S
T Q V Q H S T D G V F N N P X16 R L A I X17 X18 G
N F V T L X19 N V R X20 V I A S L A I M L F V C
G E R P S S S D V R Y W P L V I R P V I A D D
V T C S A S E P T V R I V G R X21 G M X22 V D V

R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S N N D P N
 Q L W T I K R D X23 T I R S N G S C L T T Y G Y
 T A G V Y V M I F D C N T A V R E A T I W Q I
 W X24 N G T I I N P R S N L V L A A S S G I K G
 T T L T V Q T L D Y T L G Q G W L A G N D T A
 P R E V T I Y G F R D L C M E S N X25 G S V W V
 E T C X26 S S Q X27 N Q X28 X29 W A L Y G D G S I R
 P K Q N Q D Q C L T X30 G R D S V S T V I N I V
 S C S X31 X32 S X33 X34 Q R W V F T N E X35 A I L N
 L K X36 X37 X38 X39 X40 D V A Q A N P K L R R I I I
 Y P A T G K P N Q M W L P V X41

oder eines Fragmentes davon, umfassend den Schritt des Exprimierens mit Hilfe eines eukaryontischen Vektors, der eine für das Mistellektin-Polypeptid oder ein Fragment davon kodierende Nukleinsäure mit der ursprünglich in Mistelzell-DNA gefundenen Nukleinsäuresequenz enthält, in einer Mistelzelle und/oder einer transgenen Mistelpflanze, wobei das Transkriptionsprodukt dieses Nukleinsäuremoleküls in Mistelzellen und/oder transgenen Mistelpflanzen durch posttranskriptionale und/oder posttranslationale Mechanismen modifiziert wird,

wobei X1 D oder E ist; X2 G oder Q ist; X3 I oder V ist; X4 L oder A ist; X5 DR ist oder fehlt; X6 N oder T ist; X7 P oder T ist; X8 D oder E ist; X9 S oder T ist; X10 F oder Y ist; X11 T oder A ist; X12 A oder Y ist; X13 Y oder D ist; X14 A oder E ist; X15 V oder M ist; X16 I oder F ist; X17 P oder S ist; X18 P oder T ist; X19 T oder S ist; X20 D oder S ist; X21 N oder S ist; X22 C oder R ist; X23 G oder N ist; X24 G oder D ist; X25 G oder Q ist; X26 V oder D ist; X27 Q oder K ist; X28 G ist oder fehlt; X29 R oder K ist; X30 C oder S

oder V ist; X31 A oder G ist; X32 G oder A ist; X33 S oder G ist; X34 G oder S ist; X35 G oder Y ist; X36 N oder S oder T oder K ist; X37 S oder G ist; X38 L oder P ist; X39 A oder M ist; X40 M oder V ist; X41 P oder F ist.

41. Verfahren nach Anspruch 40, wobei das Mistellektin-Polypeptid der Mistellektin-A-Kette oder einem Fragment davon entspricht und die folgende Sequenz oder ein Fragment davon umfaßt:

Y E R L R L R V T H Q T T G X1 E Y F R F I T L
L R D Y V S S G S F S N E I P L L R Q S T I P
V S D A Q R F V L V E L T N Q G X2 D S X3 T A A
I D V T N X4 Y V V A Y Q A G D Q S Y F L R D A
P R G A E T H L F T G T T R X5 S S L P F X6 G S
~~Y X7 D L E R Y A G H R D Q I P L G I X8 Q L I Q~~
S V X9 A L R X10 P G G S T R X11 Q A R S I L I L
I Q M I S E A A R F N P I L W R X12 R Q X13 I N
S G X14 S F L P D X15 Y M L E L E T S W G Q Q S
T Q V Q H S T D G V F N N P X16 R L A I X17 X18 G
N F V T L X19 N V R X20 V I A S L A I M L F V C
G E R P S S S

wobei X1 bis X20 die oben angegebene Bedeutung haben.

42. Verfahren nach Anspruch 40, wobei das Mistellektin-Polypeptid der Mistellektin-B-Kette oder einem Fragment davon entspricht und die folgende Sequenz oder ein Fragment davon umfaßt:

```

D D V T C S A S E P T V R I V G R X21 G M X22 V D
V R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S N N D P N
Q L W T I K R D X23 T I R S N G S C L T T Y G Y
T A G V Y V M I F D C N T A V R E A T I W Q I W
X24 N G T I I N P R S N L V L A A S S G I R G T T
L T V Q T L D Y T L G Q G W L A G N D T A P R E
V T I Y G F R D L C M E S N X25 G S V W V E T C
X26 S S Q X27 N Q X28 X29 W A L Y G D G S I R P K Q N
Q D Q C L T X30 G R D S V S T V I N I V S C S X31
X32 S X33 X34 Q R W V F T N E X35 A I L N L K X36 X37
X38 X39 X40 D V A Q A N P K L R R I I I Y P A T G
K P N Q M W L P V X41

```

wobei X21 bis X41 die oben angegebene Bedeutung haben.

43. Verfahren zum Bereitstellen eines Nukleinsäuremoleküls, das in einer Mistelzelle und/oder einer transgenen Mistelpflanze für ein Mistellektin-Polypeptid nach Anspruch 4 kodiert, umfassend die Schritte:

a) Präparieren von Mistelzell-RNA oder chromosomaler Mistelzell-DNA und

- b) Amplifizieren von Mistelzell-RNA oder chromosomaler Mistellektin-DNA durch PCR unter Verwendung von Oligonukleotiden, die von dem in Abb.1b dargestellten Mistellektin-Polypeptid abgeleitet sind, und
- c) gegebenenfalls Identifizieren von Sequenzen, die 5' und 3' von der amplifizierten Nukleinsäure liegen sowie deren Amplifikation, und
- d) Isolieren der in Schritt b) und/oder c) amplifizierten Nukleinsäuremoleküle, und
- e) gegebenenfalls Ligieren mehrerer der in Schritt b) und/oder c) isolierten Nukleinsäuremoleküle, so daß ein Nukleinsäuremolekül mit vollständigem offenen Leseraster erhalten wird, und
- f) gegebenenfalls gezieltes Mutieren des erhaltenen Nukleinsäuremoleküls, um das Nukleinsäuremolekül dem üblichen genetischen Code für eine der in Mistelzellen identifizierten Mistellektin-Polypeptidisoformen anzupassen und/oder die Expression zu optimieren.

44. Verfahren zum Herstellen eines Polypeptids nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder 40 bis 42, umfassend als weiteren Schritt das Modifizieren von Zuckerseitenketten durch enzymatisches und/oder chemisches Ergänzen, Entfernen und/oder Ändern einer oder mehrerer Seitenketten.

45. Verfahren nach Anspruch 44, wobei das Ergänzen, Entfernen und/oder Ändern der Zuckerseitenketten zur Angleichung an die natürlichen Proteine führt.



Abb.A

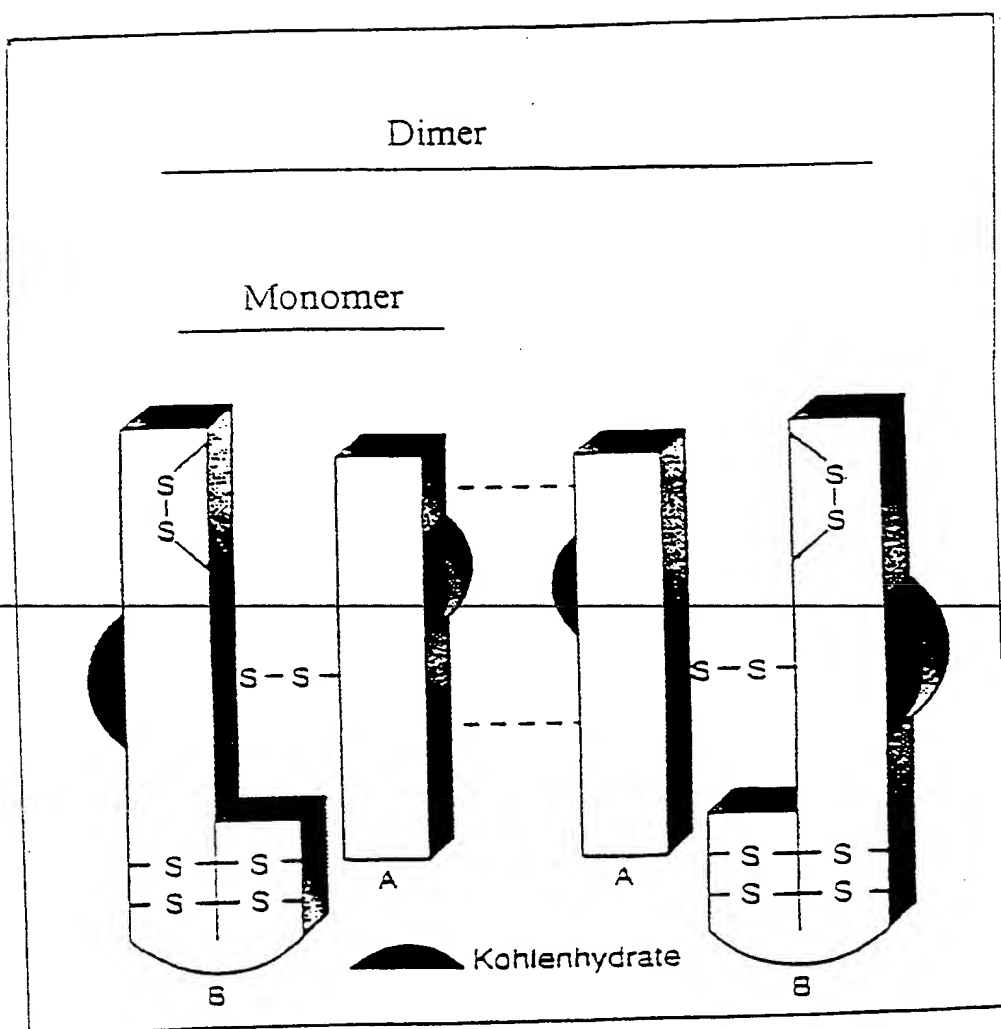




Abb. 1aMistellektin I

TACGAGAGGCTAAGACTCAGAGTTACGCATCAAACCACGGGCGAGGAATACTTCCGGTTCATC
ACGCTTCTCCGAGATTATGTCTCAAGCGGAAGCTTTTCCAATGAGATACCACTCTTGCGTCAG
TCTACGATCCCCGTCTCCGATGCGCAAAGATTTGTCTTGGTGGAGCTCACCAACCAGGGGGGA
GACTCGATCACGGCCGCCATCGACGTTACCAATCTGTACGTCGTGGCTTACCAAGCAGGCGAC
CAATCCTACTTTTTGCGCGACGCACCACGCGCGCGGAAACGCACCTCTTCACCGGCACCACC
CGATCCTCTCTCCCATTTCAACGGAAGCTACCCTGATCTGGAGCGATACGCCGGACATAGGGAC
CAGATCCCTCTCGGTATAGACCAACTCATTCAATCCGTCACGGCGCTTCGTTTTCCGGGCGGC
AGCACGCGTACCCAAGCTCGTTTCGATTTTAATCCTCATTGATGATCTCCGAGGCGGCCAGA
TTCAATCCCATCTTATGGAGGGCTCGCCAATACATTAACAGTGGGGCGTCATTTCTGCCAGAC
GTGTACATGCTGGAGCTGGAGACGAGTTGGGGCCAACAATCCACGCAAGTCCAGCATTCAACC
GATGGCGTTTTTTAATAACCCAATTTCGGTTGGCTATACCCCCGGTAACCTCGTGACGTTGACC
AATGTTGCGGACGTGATCGCCAGCTTGGCGATCATGTTGTTTGTATGCGGAGAGCGGCCATCT
TCCTCTGACGTGCGCTATTGGCCGCTGGTCATACGACCCGTGATAGCCGATGATGTTACCTGC
AGTGCTTCGGAACCTACGGTGCAGATTGTGGGTGCGAAATGGCATGTGCGTGGACGTCCGAGAT
GACGATTTCCACGATGGGAATCAGATACAGTTGTGGCCCTCCAAGTCCAACAATGATCCGAAT
CAGTTGTGGACGATCAAAAGGGATGGAACCATTCGATCCAATGGCAGCTGCTTGACCACGTAT
GGCTATACTGCTGGCGTCTATGTGATGATCTTCGACTGTAATACTGCTGTGCGGGAGGCCACT
ATTTGGCAGATATGGGGCAATGGGACCATCATCAATCCAAGATCCAATCTGGTTTTGGCAGCA
TCATCTGGAATCAAAGGCACCTACGCTTACGGTGCAAACACTGGATTACACGTTGGGACAGGGC
TGGCTTGCCGTAATGATACCGCCCCACGCGAGGTGACCATATATGGTTTTAGGGACCTTTGC
ATGGAATCAAATGGAGGGAGTGTGTGGGTGGAGACGTGCGTGAGTAGCCAACAGAACCAAAGA
TGGGCTTTGTACGGGGATGGTTCTATACGCCCCAAACAAAACCAAGACCAATGCCTCACC TGT
GGGAGAGACTCCGTTTTCAACAGTAATCAATATAGTTAGCTGCAGCGCTGGATCGTCTGGGCAG
CGATGGGTGTTTACCAATGAAGGGGCCATTTTGAATTTAAAGAATGGGTGGCCATGGATGTG
GCGCAAGCAAATCCAAAGCTCCGCGGAATAATTATCTATCCTGCCACAGGAAAACCAAATCAA
ATGTGGCTTCCCGTGCCATGA

Abb.1bMistellektin I

Y E R L R L R V T H Q T T G E E Y F R F I
T L L R D Y V S S G S F S N E I P L L R Q
S T I P V S D A Q R F V L V E L T N Q G G
D S I T A A I D V T N L Y V V A Y Q A G D
Q S Y F L R D A P R G A E T H L F T G T T
R S S L P F N G S Y P D L E R Y A G H R D
Q I P L G I D Q L I Q S V T A L R F P G G
S T R T Q A R S I L I L I Q M I S E A A R
F N P I L W R A R Q Y I N S G A S F L P D
V Y M L E L E T S W G Q Q S T Q V Q H S T
D G V F N N P I R L A I P P G N F V T L T
N V R D V I A S L A I M L F V C G E R P S
S S D V R Y W P L V I R P V I A D D V T C
S A S E P T V R I V G R N G M C V D V R D
D D F H D G N Q I Q L W P S K S N N D P N
Q L W T I K R D G T I R S N G S C L T T Y
G Y T A G V Y V M I F D C N T A V R E A T
I W Q I W G N G T I I N P R S N L V L A A
S S G I K G T T L T V Q T L D Y T L G Q G
W L A G N D T A P R E V T I Y G F R D L C
M E S N G G S V W V E T C V S S Q Q N Q R
W A L Y G D G S I R P K Q N Q D Q C L T C
G R D S V S T V I N I V S C S A G S S G Q
R W V F T N E G A I L N L K N G L A M D V
A Q A N P K L R R I I I Y P A T G K P N Q
M W L P V P



4

1

2

1

Abb. 2aMistellektin A1

TACGAGAGGCTAAGACTCAGAGTTACGCATCAAACCACGGGCGAGGAATACTTCCGGTTCATC
ACGCTTCTCCGAGATTATGTCTCAAGCGGAAGCTTTTCCAATGAGATACCACTCTTGCGTCAG
TCTACGATCCCCGTCTCCGATGCGCAAAGATTTGTCTTGGTGGAGCTCACCAACCAGGGGCAG
GACTCGGTTACGGCCGCCATCGACGTTACCAATGCTTACGTCTGGCTTACCAAGCAGGCGAC
CAATCCTACTTTTTGCGCGACGCACCACGCGGCGCGAAACGCACCTCTTCACCGGCACCACC
CGATCCTCTCTCCCATTC AACGGAAGCTACCCTGATCTGGAGCGATACGCCGGACATAGGGAC
CAGATCCCTCTCGGTATAGACCAACTCATTCAATCCGTCACGGCGCTTCGTTTTCCGGGCGGC
AGCACGCGTACCCAAGCTCGTTCGATTTTAATCCTCATTTCAGATGATCTCCGAGGCCGCCAGA
TTCAATCCCATCTTATGGAGGTACCGCCAATACATTAACAGTGGGGCGTCATTTCTGCCAGAC
GTGTACATGCTGGAGCTGGAGACGAGTTGGGGCCAACAATCCACGCAAGTCCAGCATTCAACC
GATGGCGTTTTTTAATAACCCAATTCGGTTGGCTATACCCCCGGTAACTTCGTGACGTTGACC
AATGTTGCGGACGTGATCGCCAGCTTGGCGATCATGTTGTTTGTATGCGGAGAGCGGCCATCT
TCCTCT



Abb. 2bMistellektin A1

Y E R L R L R V T H Q T T G E E Y F R F I
T L L R D Y V S S G S F S N E I P L L R Q
S T I P V S D A Q R F V L V E L T N Q G Q
D S V T A A I D V T N A Y V V A Y Q A G D
Q S Y F L R D A P R G A E T H L F T G T T
R S S L P F N G S Y P D L E R Y A G H R D
Q I P L G I D Q L I Q S V T A L R F P G G
S T R T Q A R S I L I L I Q M I S E A A R
F N P I L W R Y R Q Y I N S G A S F L P D
V Y M L E L E T S W G Q Q S T Q V Q H S T
D G V F N N P I R L A I P P G N F V T L T
N V R D V I A S L A I M L F V C G E R P S
S S



ABB.3aMistellektin A2

TACGAGAGGCTAAGACTCAGAGTTACGCATCAAACCACGGGCGATGAATACTTCCGGTTCAT
CACGCTTCTCCGAGATTATGTCTCAAGCGGAAGCTTTTCCAATGAGATAACCACTCTTGCGTC
AGTCTACGATCCCCGTCTCCGATGCGCAAAGATTTGTCTTGGTGGAGCTCACCAACCAGGGG
CAGGACTCGATCACGGCCGCCATCGACGTTACCAATGCTTACGTCGTGGCTTACCAAGCAGG
CGACCAATCCTACTTTTTTGCGCGACGCACCACGCGGCGCGGAAACGCACCTCTTCACCGGCA
CCACCCGAGATAGATCCTCTCTCCCATTCACCTGGAAGCTACACCGATCTGGAGCGATACGCC
GGACATAGGGACCAGATCCCTCTCGGTATAGAGCAACTCATTCAATCCGTCTCTGCGCTTCG
TTACCCGGGCGGCAGCACGCGTGCTCAAGCTCGTTTCGATTTTAATCCTCATTTCAGATGATCT
CCGAGGCCGCCAGATTCAATCCCATCTTATGGAGGTACCGCCAAGATATTAACAGTGGGGAA
~~TCATTTCTGCCAGACATGTACATGCTGGAGCTGGAGACGAGTTGGGGCCAACAATCCACGCA~~
AGTCCAGCATTCAACCGATGGCGTTTTTAATAACCCATTCCGGTTGGCTATATCTACTGGTA
ACTTCGTGACGTTGTCTAATGTTGCTCTGTGATCGCCAGCTTGGCGATCATGTTGTTTGTA
TGCGGAGAGCGGCCATCTTCCTCT



Abb. 3bMistellektin A2

Y E R L R L R V T H Q T T G D E Y F R F I
T L L R D Y V S S G S F S N E I P L L R Q
S T I P V S D A Q R F V L V E L T N Q G Q
D S I T A A I D V T N A Y V V A Y Q A G D
Q S Y F L R D A P R G A E T H L F T G T T
R D R S S L P F T G S Y T D L E R Y A G H
R D Q I P L G I E Q L I Q S V S A L R Y P
G G S T R A Q A R S I L I L I Q M I S E A
A R F N P I L W R Y R Q D I N S G E S F L
P D M Y M L E L E T S W G Q Q S T Q V Q H

S T D G V E N N P E R L A I S T C N E V T
L S N V R S V I A S L A I M L F V C G E R
P S S S



Mistellektin I (angepaßt)

TATGAAAGATTGAGGTTGAGGGTGACTCACCAGACTACAGGAGAAGAGTATTTTAGATTTATT
ACTTTGTTGAGGGATTACGTTAGTTCTGGTTCTTTTCAGTAACGAAATTCCTTTGCTTAGACAA
TCTACTATTCCAGTTTCTGATGCTCAGCGTTTCGTTCTTGTGGAATTGACTAACCAAGGAGGT
GATAGTATTACTGCTGCTATTGATGTGACTAACCTTTATGTTGTTGCATATCAGGCTGGTGAT
CAGTCTTATTTTCCTTAGGGATGCTCCTAGAGGAGCTGAGACTCATTGTGTTTACTGGTACAACA
CGGAGTTCTTTGCCTTTTAACGGTTCTTATCCAGACTTGGAAGATATGCTGGTCACAGAGAT
CAAATTCCATTGGGAATTGATCAGTTGATCCAGAGTGTTACTGCTTTGAGATTCCCAGGTGGA
TCTACTAGAACACAGGCAAGATCTATCCTTATTTTGATCCAAATGATTAGTGAAGCTGCTAGG
TTTAACCCCTATTCTTTGGAGAGCAAGACAGTATATCAACTCTGGTGCTTCTTTTCCTTCCTGAT
GTTTATATGCTTGAACCTTGAACTTCATGGGGACAGCAGTCTACTCAGGTTCAACACAGTACA
GACGGTGTGTTCAACAATCCTATCAGACTTGCAATTCCACCTGGAAATTTTGTTACTCTTACA
AACGTGAGAGATGTTATTGCTTCTCTTGCTATTATGCTTTTTCGTTTGTGGTGAAAGACCTTCT
AGTTCTGATGTTAGATACTGGCCATTGGTTATTAGGCCTGTTATCGCTGACGATGTGACATGT
TCTGCATCTGAACCAACTGTTAGGATCGTTGGAAGAAACGGTATGTGTGTTGATGTTCTGGGAC
GATGACTTTTCATGACGGTAACCAAATCCAACTTTGGCCTAGTAAGTCTAATAACGACCCAAAC
CAACTTTGGACTATTAAGAGAGACGGTACAATCAGGTCTAACGGATCTTGTCTTACTACATAC
GGTTACACTGCAGGAGTTTACGTTATGATTTTGTATTGCAACACAGCAGTTAGAGAAGCTACA
ATCTGGCAAATCTGGGGTAACGGAATAATTATTAACCCCTCGTTCTAACTGGTGCTTGCTGCT
TCTAGTGGTATTAAGGGAACAACCTTTGACTGTTTCAGACTTTGGACTATACTCTTGGTCAAGGA
TGGTTGGCTGGAAACGACACAGCTCCTAGAGAAGTTACAATCTACGGATTTAGAGATTTGTGT
ATGGAGTCTAACGGTGGATCTGTTTGGGTTGAAACTTGTGTTTCATCTCAGCAAAATCAGAGG
TGGGCACTTTATGGTGACGGAAGTATCAGACCTAAGCAGAATCAGGATCAGTGTTTGACATGC
GGTAGGGATAGTGTGTCTACTGTTATTAACATTGTGTCTTGTCTGCAGGTAGTTCTGGACAA
AGGTGGGTTTTCAAAACGAGGGTGCTATCCTTAACTTGAAGAACGGTCTTGCTATGGATGTT
GCTCAGGCTAACCCCTAAGTTGAGAAGGATTATCATTTACCCAGCTACTGGTAAGCCTAACCAG
ATGTGGTTGCCAGTTCCTTAT



Abb. 4bMistellektin I (angepaßt)

Y E R L R L R V T H Q T T G E E Y F R F I
T L L R D Y V S S G S F S N E I P L L R Q
S T I P V S D A Q R F V L V E L T N Q G G
D S I T A A I D V T N L Y V V A Y Q A G D
Q S Y F L R D A P R G A E T H L F T G T T
R S S L P F N G S Y P D L E R Y A G H R D
Q I P L G I D Q L I Q S V T A L R F P G G
S T R T Q A R S I L I L I Q M I S E A A R
F N P I L W R A R Q Y I N S G A S F L P D
V Y M L E L E T S W G Q Q S T Q V Q H S T
D G V F N N P I R L A I P P G N F V T L T
N V R D V I A S L A I M L F V C G E R P S

S S D V R Y W P L V I R P V I A D D V T C
S A S E P T V R I V G R N G M C V D V R D
D D F H D G N Q I Q L W P S K S N N D P N
Q L W T I K R D G T I R S N G S C L T T Y
G Y T A G V Y V M I F D C N T A V R E A T
I W Q I W G N G T I I N P R S N L V L A A
S S G I K G T T L T V Q T L D Y T L G Q G
W L A G N D T A P R E V T I Y G F R D L C
M E S N G G S V W V E T C V S S Q Q N Q R
W A L Y G D G S I R P K Q N Q D Q C L T C
G R D S V S T V I N I V S C S A G S S G Q
R W V F T N E G A I L N L K N G L A M D V
A Q A N P K L R R I I I Y P A T G K P N Q
M W L P V P



Abb. 5aMistellektin A1 (angepaßt)

TATGAAAGATTGAGGTTGAGGGTGACTCACCAGACTACAGGAGAAGAGTATTTTAGATTATT
ACTTTGTTGAGGGATTACGTTAGTTCTGGTTCTTTCAGTAACGAAATTCCTTTGCTTAGACAA
TCTACTATTCCAGTTTCTGATGCTCAGCGTTTCGTTCTTGTGTAATTGACTAACCAAGGACAG
GATAGTGTTACTGCTGCTATTGATGTGACTAACGCTTATGTTGTTGCATATCAGGCTGGTGAT
CAGTCTTATTTTCCTTAGGGATGCTCCTAGAGGAGCTGAGACTCATTGTGTTTACTGGTACAACA
CGGAGTTCTTTGCCTTTTAACGGTTCTTATCCAGACTTGGAAGATATGCTGGTCACAGAGAT
CAAATTCATTGGGAATTGATCAGTTGATCCAGAGTGTTACTGCTTTGAGATTCCCAGGTGGA
TCTACTAGAACACAGGCAAGATCTATCCTTATTTTGATCCAAATGATTAGTGAAGCTGCTAGG
TTTAACCCTATTCTTTGGAGATACAGACAGTATATCAACTCTGGTGCTTCTTTCCTTCCTGAT
GTTTATATGCTTGAACCTGAAACTTCATGGGGACAGCAGTCTACTCAGGTTCAACACAGTACA
GACGGTGTGTTCAACAATCCTATCAGACTTGCAATTCACCTGGAAATTTGTTACTCTTACA
AACGTGAGAGATGTTATTGCTTCTCTTGCTATTATGCTTTTCGTTTGTGGTGAAAGACCTTCT
AGTTCT



Abb.5bMistellektin A1 (angepaßt)

Y E R L R L R V T H Q T T G E E Y F R F I
T L L R D Y V S S G S F S N E I P L L R Q
S T I P V S D A Q R F V L V E L T N Q G Q
D S V T A A I D V T N A Y V V A Y Q A G D
Q S Y F L R D A P R G A E T H L F T G T T
R S S L P F N G S Y P D L E R Y A G H R D
Q I P L G I D Q L I Q S V T A L R F P G G
S T R T Q A R S I L I L I Q M I S E A A R
F N P I L W R Y R Q Y I N S G A S F L P D
V Y M L E L E T S W G Q Q S T Q V Q H S T
D G V E N N P I R L A I P P G N F V T L T
N V R D V I A S L A I M L F V C G E R P S
S S



.

.

.

.

Abb. 6aMistellektin A2 (angepaßt)

TATGAAAGATTGAGGTTGAGGGTGACTCACCAGACTACAGGAGATGAGTATTTAGATTTATT
ACTTTGTTGAGGGATTACGTTAGTTCTGGTTCTTTCAGTAACGAAATTCCTTTGCTTAGACAA
TCTACTATTCCAGTTTCTGATGCTCAGCGTTTCGTTCTTGTTGAATTGACTAACCAAGGACAG
GATAGTATTACTGCTGCTATTGATGTGACTAACGCTTATGTTGTTGCATATCAGGCTGGTGAT
CAGTCTTATTTTCCTTAGGGATGCTCCTAGAGGAGCTGAGACTCATTGTTTACTGGTACAACA
CGGGATAGAAGTTCTTTGCCTTTTACTGGTTCTTATACAGACTTGGAAGATATGCTGGTCAC
AGAGATCAAATTCATTGGGAATTGAGCAGTTGATCCAGAGTGTTTCTGCTTTGAGATACCCA
GGTGGATCTACTAGAGCTCAGGCAAGATCTATCCTTATTTTGATCCAAATGATTAGTGAAGCT
GCTAGGTTTAAACCCTATTCTTTGGAGATACAGACAGGATATCAACTCTGGTGAATCTTTCCTT
CCTGATATGTATATGCTTGAACCTTGAACTTCATGGGGACAGCAGTCTACTCAGGTTCAACAC
AGTACAGACGGTGTGTTCAACAATCCTTTCAGACTTGCAATTTCTACTGGAAATTTTGTTACT
CTTTCTAACGTGAGATCTGTTATTGCTTCTCTTGCTATTATGCTTTTCGTTTGTGGTGAAAGA
CCTTCTAGTTCT



.

.

.

.

Abb. 6bMistellektin A2 (angepaßt)

Y E R L R L R V T H Q T T G D E Y F R F I
T L L R D Y V S S G S F S N E I P L L R Q
S T I P V S D A Q R F V L V E L T N Q G Q
D S I T A A I D V T N A Y V V A Y Q A G D
Q S Y F L R D A P R G A E T H L F T G T T
R D R S S L P F T G S Y T D L E R Y A G H
R D Q I P L G I E Q L I Q S V S A L R Y P
G G S T R A Q A R S I L I L I Q M I S E A
A R F N P I L W R Y R Q D I N S G E S F L
P D M Y M L E L E T S W G Q Q S T Q V Q H

S T D G V F N N P F R L A I S T G N F V T
L S N V R S V I A S L A I M L F V C G E R
P S S S



Abb. 7aMistellektin B

GATGATGTTACCTGCAGTGCTTCGGAACCTACGGTGCGGATTGTGGGTGCGAAATGGCATGTGC
GTGGACGTCCGAGATGACGATTTCCACGATGGGAATCAGATACAGTTGTGGCCCTCCAAGTCC
AACAAATGATCCGAATCAGTTGTGGACGATCAAAAGGGATGGAACCATTCGATCCAATGGCAGC
TGCTTGACCACGTATGGCTATACTGCTGGCGTCTATGTGATGATCTTCGACTGTAATACTGCT
GTGCGGGAGGCCACTATTTGGCAGATATGGGGCAATGGGACCATCATCAATCCAAGATCCAAT
CTGGTTTTGGCAGCATCATCTGGAATCAAAGGCACTACGCTTACGGTGCAAACACTGGATTAC
ACGTTGGGACAGGGCTGGCTTGCCGGTAATGATACCGCCCCACGCGAGGTGACCATATATGGT
TTCAGGGACCTTTGCAATGGAATCAAATGGAGGGAGTGTGTGGGTGGAGACGTGCGTGAGTAGC
CAACAGAACCAGATGGGCTTTGTACGGGGATGGTTCTATACGCCCCAAACAAAACCAAGAC
CAATGCCTCACCTGTGGGAGAGACTCCGTTTCAACAGTAATCAATATAGTTAGCTGCAGCGCT
GGATGGTGTGGGCAGCGATGGGTGTTTACCAATGAAGGGGCCATTTTGAATTTAAAGAATGGG
TTGGCCATGGATGTGGCGCAAGCAAATCCAAAGCTCCGCCGAATAATTATCTATCCTGCCACA
GGAAAACCAAATCAAATGTGGCTTCCCGTGCCATGA

Abb. 7bMistellektin B

D D V T C S A S E P T V R I V G R N G M C
V D V R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S
N N D P N Q L W T I K R D G T I R S N G S
C L T T Y G Y T A G V Y V M I F D C N T A
V R E A T I W Q I W G N G T I I N P R S N
L V L A A S S G I K G T T L T V Q T L D Y
T L G Q G W L A G N D T A P R E V T I Y G
F R D L C M E S N G G S V W V E T C V S S
Q Q N Q R W A L Y G D G S I R P K Q N Q D
Q C L T C G R D S V S T V I N I V S C S A
G S S G Q R W V F T N E G A I L N L K N G
L A M D V A Q A N P K L R R I I I Y P A T
G K P N Q M W L P V P



Abb. 8aMistellektin B1

GATGATGTTACCTGCAGTGCTTCGGAACCTACGGTGCGGATTGTGGGTCGAAATGGCATGCGC
GTGGACGTCCGAGATGACGATTTCCACGATGGGAATCAGATACAGTTGTGGCCCTCCAAGTCC
AACAAATGATCCGAATCAGTTGTGGACGATCAAAGGGATGGAACCATTCGATCCAATGGCAGC
TGCTTGACCACGTATGGCTATACTGCTGGCGTCTATGTGATGATCTTCGACTGTAATACTGCT
GTGCGGGAGGGCCACTATTTGGCAGATATGGGACAATGGGACCATCATCAATCCAAGATCCAAT
CTGGTTTTTGGCAGCATCATCTGGAATCAAAGGCACTACGCTTACGGTGCAAACACTGGATTAC
ACGTTGGGACAGGGCTGGCTTGCCGGTAATGATACCGCCCCACGCGAGGTGACCATATATGGT
TTCAGGGACCTTTGCATGGAATCAAATGGAGGGAGTGTGTGGGTGGAGACGTGCGACAGTAGC
CAAAAGAACCAAGGCAAATGGGCTTTGTACGGGGATGGTTCATACGCCCCAAACAAAACCAA
GACCAATGCCTCACCTCTGGGAGAGACTCCGTTTCAACAGTAATCAATATAGTTAGCTGCAGC
GGAGCTTCGGGGTCTCAGCGATGGGTGTTTACCAATGAAGGGGCCATTTTGAATTTAAAGAAT
GGGTTGGCCATGGATGTGGCGCAAGCAAATCCAAAGCTCCGCCGAATAATTATCTATCCTGCC
ACAGGAAAACCAAATCAAATGTGGCTTCCCGTGTCTGA



Abb. 8bMistellektin B1

D D V T C S A S E P T V R I V G R N G M R
V D V R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S
N N D P N Q L W T I K R D G T I R S N G S
C L T T Y G Y T A G V Y V M I F D C N T A
V R E A T I W Q I W D N G T I I N P R S N
L V L A A S S G I K G T T L T V Q T L D Y
T L G Q G W L A G N D T A P R E V T I Y G
F R D L C M E S N G G S V W V E T C D S S
Q K N Q G K W A L Y G D G S I R P K Q N Q
D Q C L T S G R D S V S T V I N I V S C S

G A S G S Q R W V F T N E G A I L N L K N
G L A M D V A Q A N P K L R R I I I Y P A
T G K P N Q M W L P V F



Abb. 9aMistellektin B2

GATGATGTTACCTGCAGTGCTTCGGAACCTACGGTGCGGATTGTGGGTGGAAGTGGCATGCGC
GTGGACGTCCGAGATGACGATTTCCACGATGGGAATCAGATACAGTTGTGGCCCTCCAAGTCC
AACAATGATCCGAATCAGTTGTGGACGATCAAAAGGGATAACACCATTTCGATCCAATGGCAGC
TGCTTGACCACGTATGGCTATACTGCTGGCGTCTATGTGATGATCTTCGACTGTAATACTGCT
GTGCGGGAGGCCACTATTTGGCAGATATGGGACAATGGGACCATCATCAATCCAAGATCCAAT
CTGGTTTTGGCAGCATCATCTGGAATCAAAGGCACTACGCTTACGGTGCAAACACTGGATTAC
ACGTTGGGACAGGGCTGGCTTGCCGGTAATGATACCGCCCCACGCGAGGTGACCATATATGGT
TTCAGGGACCTTTGCATGGAATCAAATCAAGGGAGTGTGTGGGTGGAGACGTGCGACAGTAGC
CAAAAGAACCAAGGCAAATGGGCTTTGTACGGGGATGGTTCTATACGCCCCAAACAAAACCAA
GACCAATGCCCTCACCGTTGGGAGAGACTCCGTTTCAACAGTAATCAATATAGTTAGCTGCAGC
GGAGCTTCGGGGTCTCAGCGATGGGTGTTTACCAATGAATACGCCATTTTGAATTTAAAGAGT
GGGTTGGCCATGGATGTGGCGCAAGCAAATCCAAAGCTCCGCCGAATAATTATCTATCCTGCC
ACAGGAAAACCAAATCAAATGTGGCTTCCCGTGTTCTGA



Abb. 9bMistellektin B2

D D V T C S A S E P T V R I V G R S G M R
V D V R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S
N N D P N Q L W T I K R D N T I R S N G S
C L T T Y G Y T A G V Y V M I F D C N T A
V R E A T I W Q I W D N G T I I N P R S N
L V L A A S S G I K G T T L T V Q T L D Y
T L G Q G W L A G N D T A P R E V T I Y G
F R D L C M E S N Q G S V W V E T C D S S
Q K N Q G K W A L Y G D G S I R P K Q N Q
D Q C L T V G R D S V S T V I N I V S C S

G A S G S Q R W V F T N E Y A I L N L K S
G L A M D V A Q A N P K L R R I I I Y P A
T G K P N Q M W L P V F



Abb.10aMistellektin B3

GATCATGTTACCTGCAGTGCTTCGGAACCTACGGTGCGGATTGTGGGTCGAAATGGCATGCGC
GTGGACGTCCGAGATGACGATTTCCACGATGGGAATCAGATACAGTTGTGGCCCTCCAAGTCC
AACAAATGATCCGAATCAGTTGTGGACGATCAAAGGGATGGAACCATTCGATCCAATGGCAGC
TGCTTGACCACGTATGGCTATACTGCTGGCGTCTATGTGATGATCTTCGACTGTAATACTGCT
GTGCGGGAGGCCACTATTTGGCAGATATGGGACAATGGGACCATCATCAATCCAAGATCCAAT
CTGGTTTTTGGCAGCATCATCTGGAATCAAAGGCACTACGCTTACGGTGCAAACACTGGATTAC
ACGTTGGGACAGGGCTGGCTTGCCGGTAATGATACCGCCCCACGCGAGGTGACCATAATATGGT
TTCAGGGACCTTTGCATGGAATCAAATGGAGGGAGTGTGTGGGTGGAGACGTGCGACAGTAGC
CAAAGAACCAAGGCAAATGGGCTTTGTACGGGGATGGTTCTATACGCCCCAAACAAAACCAA
GACCAATGCCTCACCTCTGGGAGAGACTCCGTTTCAACAGTAATCAATATAGTTAGCTGCAGC
CCAGCTTCGGGGTCTGAGCGATGGGTGTTTACCAATGAAGGGGCCATTTTGAATTTAAAGACT
GGGTGGCCATGGATGTGGCGCAAGCAAATCCAAAGCTCCGCCGAATAATTATCTATCCTGCC
ACAGGAAAACCAAATCAAATGTGGCTTCCCGTGTCTGA



Abb.10bMistellektin B3

D	D	V	T	C	S	A	S	E	P	T	V	R	I	V	G	R	N	G	M	R
V	D	V	R	D	D	D	F	H	D	G	N	Q	I	Q	L	W	P	S	K	S
N	N	D	P	N	Q	L	W	T	I	K	R	D	G	T	I	R	S	N	G	S
C	L	T	T	Y	G	Y	T	A	G	V	Y	V	M	I	F	D	C	N	T	A
V	R	E	A	T	I	W	Q	I	W	D	N	G	T	I	I	N	P	R	S	N
L	V	L	A	A	S	S	G	I	K	G	T	T	L	T	V	Q	T	L	D	Y
T	L	G	Q	G	W	L	A	G	N	D	T	A	P	R	E	V	T	I	Y	G
F	R	D	L	C	M	E	S	N	G	G	S	V	W	V	E	T	C	D	S	S
Q	K	N	Q	G	K	W	A	L	Y	G	D	G	S	I	R	P	K	Q	N	Q
D	Q	C	L	T	S	G	R	D	S	V	S	T	V	I	N	I	V	S	C	S
G	A	S	G	S	Q	R	W	V	F	T	N	E	G	A	I	L	N	L	K	T
G	L	A	M	D	V	A	Q	A	N	P	K	L	R	R	I	I	I	Y	P	A
T	G	K	P	N	Q	M	W	L	P	V	F									



Abb. 11aMistellektin B4

GATGATGTTACCTGCAGTGCTTCGGAACCTACGGTGCGGATTGTGGGTCGAAATGGCATGCGC
GTGGACGTCCGAGATGACGATTTCCACGATGGGAATCAGATACAGTTGTGGCCCTCCAAGTCC
AACAAATGATCCGAATCAGTTGTGGACGATCAAAGGGATGGAACCATTCGATCCAATGGCAGC
TGCTTGACCACGTATGGCTATACTGCTGGCGTCTATGTGATGATCTTCGACTGTAATACTGCT
GTGCGGGAGGCCACTATTTGGCAGATATGGGACAATGGGACCATCATCAATCCAAGATCCAAT
CTGGTTTTTGGCAGCATCATCTGGAATCAAAGGCCTACGCTTACGGTGCAAACACTGGATTAC
ACGTTGGGACAGGGCTGGCTTGCCGGTAATGATACCGCCCCACGCGAGGTGACCATATATGGT
TTCAGGGACCTTTGCATGGAATCAAATGGAGGGAGTGTGTGGGTGGAGACGTGCGACAGTAGC
CAAAGAACCAAGGCAAATGGGCTTTGTACGGGGATGGTTCTATACGCCCCAAACAAAACCAA
GACCAATGCCTCACCTCTGGGAGAGACTCCGTTTCAACAGTAATCAATATAGTTAGCTGCAGC
GGAGCTTCGGGGTCTCAGCGATGGGTGTTTACCAATGAAGGGGCCATTTTGAATTTAAAGAAA
GGGCCGGCCATGGATGTGGCGCAAGCAAATCCAAAGCTCCGCCGAATAATTATCTATCCTGCC
ACAGGAAAACCAAATCAAATGTGGCTTCCCGTGTTCTGA



Abb.11bMistellektin B4

D D V T C S A S E P T V R I V G R N G M R
V D V R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S
N N D P N Q L W T I K R D G T I R S N G S
C L T T Y G Y T A G V Y V M I F D C N T A
V R E A T I W Q I W D N G T I I N P R S N
L V L A A S S G I K G T T L T V Q T L D Y
T L G Q G W L A G N D T A P R E V T I Y G
F R D L C M E S N G G S V W V E T C D S S
Q K N Q G K W A L Y G D G S I R P K Q N Q
D Q C L T S G R D S V S T V I N I V S C S
-
G A S G S Q R W V F T N E G A I L N L K K
G P A M D V A Q A N P K L R R I I I Y P A
T G K P N Q M W L P V F



Abb. 12aMistellektin B5

GATGATGTTACCTGCAGTGCTTCGGAACCTACGGTGCGGATTGTGGGTGCGAAATGGCATGCGC
GTGGACGTCCGAGATGACGATTTCCACGATGGGAATCAGATACAGTTGTGGCCCTCCAAGTCC
AACAAATGATCCGAATCAGTTGTGGACGATCAAAAGGGATGGAACCATTTCGATCCAATGGCAGC
TGCTTGACCACGTATGGCTATACTGCTGGCGTCTATGTGATGATCTTCGACTGTAATACTGCT
GTGCGGGAGGCCACTATTTGGCAGATATGGGACAATGGGACCATCATCAATCCAAGATCCAAT
CTGGTTTTTGGCAGCATCATCTGGAATCAAAGGCACTACGCTTACGGTGCAAACACTGGATTAC
ACGTTGGGACAGGGCTGGCTTGCCGGTAATGATACCGCCCCACGCGAGGTGACCATAATATGGT
TTCAGGGACCTTTGCGATGGAATCAAATGGAGGGAGTGTGTGGGTGGAGACGTGCGACAGTAGC
CAAAAGAACCAAGGCAAAATGGGCTTTGTACGGGGATGGTTCTATACGCCCCAAACAAAACCAA
GACCAATGCCTCACCTCTGGGAGAGACTCCGTTTCAACAGTAATCAATATAGTTAGCTGCAGC
GGAGCTTCGGGGTCTCAGCGATGGGTGTTTACCAATGAAGGGGCCATTTTGAATTTAAAGAAT
AGCTTGATGGTGGATGTGGCGCAAGCAAATCCAAAGCTCCGCCGAATAATTATCTATCCTGCC
ACAGGAAAACCAAATCAAATGTGGCTTCCCGTGTTCTGA



Abb.12bMistellektin B5

D D V T C S A S E P T V R I V G R N G M R
V D V R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S
N N D P N Q L W T I K R D G T I R S N G S
C L T T Y G Y T A G V Y V M I F D C N T A
V R E A T I W Q I W D N G T I I N P R S N
L V L A A S S G I K G T T L T V Q T L D Y
T L G Q G W L A G N D T A P R E V T I Y G
F R D L C M E S N G G S V W V E T C D S S
Q K N Q G K W A L Y G D G S I R P K Q N Q
D Q C L T S G R D S V S T V I N I V S C S

G A S G S Q R W V F T N E G A I L N L K N
S L M V D V A Q A N P K L R R I I I Y P A
T G K P N Q M W L P V F



Abb. 13aMistellektin B (angepaßt)

GACGATGTGACATGTTCTGCATCTGAACCAACTGTTAGGATCGTTGGAAGAAACGGTATGTGT
GTTGATGTTTCGGGACGATGACTTTCATGACGGTAACCAAATCCAACTTTGGCCTAGTAAGTCT
AATAACGACCCAAACCAACTTTGGACTATTAAGAGAGACGGTACAATCAGGTCTAACGGATCT
TGTCTTACTACATACGGTTACACTGCAGGAGTTTACGTTATGATTTTTGATTGCAACACAGCA
GTTAGAGAAGCTACAATCTGGCAAATCTGGGGTAACGGAACTATTATTAACCCCTCGTTCTAAC
TTGGTGCTTGCTGCTTCTAGTGGTATTAAGGGAACAACTTTGACTGTTTACAGACTTTGGACTAT
ACTCTTGGTCAAGGATGGTTGGCTGGAAACGACACAGCTCCTAGAGAAGTTACAATCTACGGA
TTTAGAGATTTGTGTATGGAGTCTAACGGTGGATCTGTTTGGGTTGAAACTTGTGTTTCATCT
CAGCAAAATCAGAGGTGGGCACTTTATGGTGACGGAAGTATCAGACCTAAGCAGAATCAGGAT
CAGTGTTTGACATGCGGTAGGGATAGTGTGTCTACTGTTATTAACATTGTGTCTTGTTCCTGCA
GGTAGTTCTGGACAAAGGTGGGTTTTACAAACGAGGGTGCTATCCTTAACCTGAAGAACGGT
CTTGCTATGGATGTTGCTCAGGCTAACCCTAAGTTGAGAAGGATTATCATTACCCAGCTACT
GGTAAGCCTAACCAGATGTGGTTGCCAGTTCCTTAT



Abb. 13bMistellektin B (angepaßt)

D D V T C S A S E P T V R I V G R N G M C
V D V R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S
N N D P N Q L W T I K R D G T I R S N G S
C L T T Y G Y T A G V Y V M I F D C N T A
V R E A T I W Q I W G N G T I I N P R S N
L V L A A S S G I K G T T L T V Q T L D Y
T L G Q G W L A G N D T A P R E V T I Y G
F R D L C M E S N G G S V W V E T C V S S
Q Q N Q R W A L Y G D G S I R P K Q N Q D
Q C L T C G R D S V S T V I N I V S C S A
G S S G Q R W V F T N E G A I L N L K N G
L A M D V A Q A N P K L R R I I I Y P A T
G K P N Q M W L P V P



Abb. 14aMistellektin B1 (angepaßt)

GACGATGTGACATGTTCTGCATCTGAACCAACTGTTAGGATCGTTGGAAGAAACGGTATGCGT
GTTGATGTTCTGGGACGATGACTTTTCATGACGGTAACCAAATCCAACTTTGGCCTAGTAAGTCT
AATAACGACCCAAACCAACTTTGGACTATTAAGAGAGACGGTACAATCAGGTCTAACGGATCT
TGTCTTACTACATACGGTTACACTGCAGGAGTTTACGTTATGATTTTTGATTGCAACACAGCA
GTTAGAGAAGCTACAATCTGGCAAATCTGGGATAACGGAACATTATTAAACCCTCGTTCTAAC
TTGGTGCTTGCTGCTTCTAGTGGTATTAAGGGAACAACCTTTGACTGTTTCAGACTTTGGACTAT
ACTCTTGGTCAAGGATGGTTGGCTGGAAACGACACAGCTCCTAGAGAAGTTACAATCTACGGA
TTTAGAGATTTGTGTATGGAGTCTAACGGTGGATCTGTTTGGGTTGAAACTTGTGATTCATCT
CAGAAAAATCAGGGCAAGTGGGCACTTTATGGTGACGGAAGTATCAGACCTAAGCAGAATCAG
GATCAGTGTTTGACATCCGGTAGGGATAGTGTGTCTACTGTTATTAACATTGTGTCTTGTTCCT
GGAGCTAGTGGATCTCAAAGGTGGGTTTTTCACAAACGAGGGTGCTATCCTTAACCTGAAGAAC
GGTCTTGCTATGGATGTTGCTCAGGCTAACCCCTAAGTTGAGAAGGATTATCATTACCCAGCT
ACTGGTAAGCCTAACCAGATGTGGTTGCCAGTTTTTTAT



Abb. 14bMistellektin B1 (angepaßt)

D D V T C S A S E P T V R I V G R N G M R
V D V R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S
N N D P N Q L W T I K R D G T I R S N G S
C L T T Y G Y T A G V Y V M I F D C N T A
V R E A T I W Q I W D N G T I I N P R S N
L V L A A S S G I K G T T L T V Q T L D Y
T L G Q G W L A G N D T A P R E V T I Y G
F R D L C M E S N G G S V W V E T C D S S
Q K N Q G K W A L Y G D G S I R P K Q N Q
D Q C L T S G R D S V S T V I N I V S C S
~~G A S G S Q R W V F T N E C A I L N L K N~~
G L A M D V A Q A N P K L R R I I I Y P A
T G K P N Q M W L P V F



Abb. 15aMistellektin B2 (angepaßt)

GACGATGTGACATGTTCTGCATCTGAACCAACTGTTAGGATCGTTGGAAGAAGCGGTATGCGT
GTTGATGTTCTGGGACGATGACTTTCATGACGGTAACCAAATCCAACCTTGGCCTAGTAAGTCT
AATAACGACCCAAACCAACTTTGGACTATTAAGAGAGACAATACAATCAGGTCTAACGGATCT
TGTCTTACTACATACGGTTACACTGCAGGAGTTTACGTTATGATTTTTGATTGCAACACAGCA
GTTAGAGAAGCTACAATCTGGCAAATCTGGGATAACGGAACCTATTATTAACCCTCGTTCTAAC
TTGGTGCTTGCTGCTTCTAGTGGTATTAAGGGAACAACTTTGACTGTTGAGACTTTGGACTAT
ACTCTTGGTCAAGGATGGTTGGCTGGAAACGACACAGCTCCTAGAGAAGTTACAATCTACGGA
TTTAGAGATTTGTGTATGGAGTCTAACCAGGGATCTGTTTGGGTTGAAACTTGTGATTCATCT
CAGAAAAATCAGGGCAAGTGGGCACTTTATGGTGACGGAAGTATCAGACCTAAGCAGAATCAG
GATCAGTGTTTGACAGTCGGTAGGGATAGTGTGTCTACTGTTATTAACATTGTGTCTTGTCTCT
GGAGCTAGTGGATCTCAAAGGTGGGTTTTACAAACGAGTATGCTATCCTTAACCTGAAGTCC
GGTCTTGCTATGGATGTTGCTCAGGCTAACCCTAAGTTGAGAAGGATTATCATTTACCCAGCT
ACTGGTAAGCCTAACCAGATGTGGTTGCCAGTTTTTTAT

Abb.15bMistellektin B2 (angepaßt)

D D V T C S A S E P T V R I V G R S G M R
V D V R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S
N N D P N Q L W T I K R D N T I R S N G S
C L T T Y G Y T A G V Y V M I F D C N T A
V R E A T I W Q I W D N G T I I N P R S N
L V L A A S S G I K G T T L T V Q T L D Y
T L G Q G W L A G N D T A P R E V T I Y G
F R D L C M E S N Q G S V W V E T C D S S
Q K N Q G K W A L Y G D G S I R P K Q N Q
D Q C L T V G R D S V S T V I N I V S C S
-
G A S G S Q R W V F T N E Y A I L N L K S
G L A M D V A Q A N P K L R R I I I Y P A
T G K P N Q M W L P V F



Abb. 16aMistellektin B3 (angepaßt)

GACGATGTGACATGTTCTGCATCTGAACCAACTGTTAGGATCGTTGGAAGAAACGGTATGCGT
GTTGATGTTTCGGGACGATGACTTTTCATGACGGTAACCAAATCCAACCTTGGCCTAGTAAGTCT
AATAACGACCCAAACCAACTTTGGACTATTAAGAGAGACGGTACAATCAGGTCTAACGGATCT
TGTCTTACTACATACGGTTACACTGCAGGAGTTTACGTTATGATTTTTGATTGCAACACAGCA
GTTAGAGAAGCTACAATCTGGCAAATCTGGGATAACGGAACCTATTATTAACCCCTCGTTCTAAC
TTGGTGCTTGCTGCTTCTAGTGGTATTAAGGGAACAACCTTGACTGTTTCAGACTTTGGACTAT
ACTCTTGGTCAAGGATGGTTGGCTGGAAACGACACAGCTCCTAGAGAAGTTACAATCTACGGA
TTTAGAGATTTGTGTATGGAGTCTAACGGTGGATCTGTTTGGGTTGAAACTTGTGATTCATCT
CAGAAAAATCAGGGCAAGTGGGCACTTTATGGTGACGGAAGTATCAGACCTAAGCAGAATCAG
GATCAGTGTGTTGACATCCGGTAGGGATAGTGTGTCTACTGTTATTAACATTGTGTCTTGTCTCT
GGAGCTAGTGGATCTCAAAGGTGGGTTTTCAAAACGAGGGTGCTATCCTTAACCTTGAAGACC
GGTCTTGCTATGGATGTTGCTCAGGCTAACCCTAAGTTGAGAAGGATTATCATTTACCCAGCT
ACTGGTAAGCCTAACCAGATGTGGTTGCCAGTTTTTTAT



Abb. 15bMistellektin B3 (angepaßt)

D D V T C S A S E P T V R I V G R N G M R
V D V R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S
N N D P N Q L W T I K R D G T I R S N G S
C L T T Y G Y T A G V Y V M I F D C N T A
V R E A T I W Q I W D N G T I I N P R S N
L V L A A S S G I K G T T L T V Q T L D Y
T L G Q G W L A G N D T A P R E V T I Y G
F R D L C M E S N G G S V W V E T C D S S
Q K N Q G K W A L Y G D G S I R P K Q N Q
D Q C L T S G R D S V S T V I N I V S C S
G A S G S Q R W V F T N E G A I L N L K T
G L A M D V A Q A N P K L R R I I I Y P A
T G K P N Q M W L P V F



Abb. 17aMistellektin B4 (angepaßt)

GACGATGTGACATGTTCTGCATCTGAACCAACTGTTAGGATCGTTGGAAGAAACGGTATGCGT
GTTGATGTTTCGGGACGATGACTTTCATGACGGTAACCAAATCCAACTTTGGCCTAGTAAGTCT
AATAACGACCCAAACCAACTTTGGACTATTAAGAGAGACGGTACAATCAGGTCTAACGGATCT
TGTCTTACTACATACGGTTACACTGCAGGAGTTTACGTTATGATTTTTGATTGCAACACAGCA
GTTAGAGAAGCTACAATCTGGCAAATCTGGGATAACGGAACATTATTAAACCCTCGTTCTAAC
TTGGTGCTTGCTGCTTCTAGTGGTATTAAGGGAACAACTTTGACTGTTTCAGACTTTGGACTAT
ACTCTTGGTCAAGGATGGTTGGCTGGAAACGACACAGCTCCTAGAGAAGTTACAATCTACGGA
TTTAGAGATTTGTGTATGGAGTCTAACGGTGGATCTGTTTGGGTTGAAACTTGTGATTCATCT
CAGAAAAATCAGGGCAAGTGGGCACTTTATGGTGACGGAAGTATCAGACCTAAGCAGAATCAG
GATCAGTGTTTGACATCCGGTAGGGATAGTGTGTCTACTGTTATTAACATTGTGTCTTGTCT
CGAGGTAGTGGATCTCAAAGGTGGGTTTTCAAAACGAGGGTGCTATCCTTAAC TTGAAGAAA
GGTCCTGCTATGGATGTTGCTCAGGCTAACCCTAAGTTGAGAAGGATTATCATTTACCCAGCT
ACTGGTAAGCCTAACCAGATGTGGTTGCCAGTTTTTTAT



Abb. 17bMistellektin B4 (angepaßt)

D D V T C S A S E P T V R I V G R N G M R
V D V R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S
N N D P N Q L W T I K R D G T I R S N G S
C L T T Y G Y T A G V Y V M I F D C N T A
V R E A T I W Q I W D N G T I I N P R S N
L V L A A S S G I K G T T L T V Q T L D Y
T L G Q G W L A G N D T A P R E V T I Y G
F R D L C M E S N G G S V W V E T C D S S
Q K N Q G K W A L Y G D G S I R P K Q N Q
D Q C L T S G R D S V S T V I N I V S C S
-
G A S G S Q R W V F T N E G A I L N L K K
G P A M D V A Q A N P K L R R I I I Y P A
T G K P N Q M W L P V F



Abb. 18aMistellektin B5 (angepaßt)

GACGATGTGACATGTTCTGCATCTGAACCAACTGTTAGGATCGTTGGAAGAAACGGTATGCGT
GTTGATGTTTCGGGACGATGACTTTCATGACGGTAACCAAATCCAACCTTGGCCTAGTAAGTCT
AATAACGACCCAAACCAACTTTGGACTATTAAGAGAGACGGTACAATCAGGTCTAACGGATCT
TGTCTTACTACATACGGTTACACTGCAGGAGTTTACGTTATGATTTTTGATTGCAACACAGCA
GTTAGAGAAGCTACAATCTGGCAAATCTGGGATAACGGAAC TATTATTAACCCTCGTTCTAAC
TTGGTGCTTGCTGCTTCTAGTGGTATTAAGGGAACAACCTTTGACTGTTTCAGACTTTGGACTAT
ACTCTTGGTCAAGGATGGTTGGCTGGAAACGACACAGCTCCTAGAGAAGTTACAATCTACGGA
TTTAGAGATTTGTGTATGGAGTCTAACGGTGGATCTGTTTGGGTTGAAACTTGTGATTCATCT
CAGAAAAATCAGGGCAAGTGGGCACTTTATGGTGACGGAAGTATCAGACCTAAGCAGAATCAG
GATCAGTGTTTGACATCCGGTAGGGATAGTGTGTCTACTGTTATTAACATTGTGTCTTGTTCT
GGAGCTAGTGGATCTCAAAGGTGGGTTTTCACAAACGAGGGTGCTATCCTTAACCTGAAGAAC
TCTCTTATGGTGGATGTTGCTCAGGCTAACCCCTAAGTTGAGAAGGATTATCATTTACCCAGCT
ACTGGTAAGCCTAACCCAGATGTGGTTGCCAGTTTTTTAT



Abb. 18bMistellektin B5 (angepaßt)

D D V T C S A S E P T V R I V G R N G M R
V D V R D D D F H D G N Q I Q L W P S K S
N N D P N Q L W T I K R D G T I R S N G S
C L T T Y G Y T A G V Y V M I F D C N T A
V R E A T I W Q I W D N G T I I N P R S N
L V L A A S S G I K G T T L T V Q T L D Y
T L G Q G W L A G N D T A P R E V T I Y G
F R D L C M E S N G G S V W V E T C D S S
Q K N Q G K W A L Y G D G S I R P K Q N Q
D Q C L T S G R D S V S T V I N I V S C S
G A S G S Q R W V F T N E G A I L N L K N
S L M V D V A Q A N P K L R R I I I Y P A
T G K P N Q M W L P V F



1-40
SEQUENZPROTOKOLL

(1) ALLGEMEINE ANGABEN:

(i) ANMELDER:

- (A) NAME: biosyn Arzneimittel GmbH
- (B) STRASSE: Schorndorfer Str. 32
- (C) ORT: Fellbach bei Stuttgart
- (E) LAND: Deutschland
- (F) POSTLEITZAHL: 70734

(ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Rekombinante Mistellektine

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 36

(iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

- (A) DATENTRÄGER: Floppy disk
- (B) COMPUTER: IBM PC compatible
- (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
- (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (EPA)

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 533 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:15
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Asp oder Glu"
/label= Xaa1

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:63
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Gly oder Gln"
/label= Xaa2

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:66
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Ile oder Val"
/label= Xaa3

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:75
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Leu oder Ala"
/label= Xaa4

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:107



2-40

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Asp-Arg oder fehlt"
/label= Xaa5

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:113

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Asn oder Thr"
/label= Xaa6

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:117

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Pro oder Thr"
/label= Xaa7

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:134

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Asp oder Glu"
/label= Xaa8

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:141

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Ser oder Thr"
/label= Xaa9

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:145

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Phe oder Tyr"
/label= Xaa10

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:152

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Thr oder Ala"
/label= Xaa11

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:177

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Ala oder Tyr"
/label= Xaa12

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:180

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Tyr oder Asp"
/label= Xaa13

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:185

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Ala oder Glu"
/label= Xaa14

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:191



(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Val oder Met"
/label= Xaa15

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
(B) LAGE:219
(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Ile oder Phe"
/label= Xaa16

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
(B) LAGE:224
(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Pro oder Ser"
/label= Xaa17

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
(B) LAGE:225
(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Pro oder Thr"
/label= Xaa18

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
(B) LAGE:232
(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Thr oder Ser"
/label= Xaa19

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
(B) LAGE:236
(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Asp oder Ser"
/label= Xaa20

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
(B) LAGE:287
(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Asn oder Ser"
/label= Xaa21

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
(B) LAGE:290
(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Cys oder Arg"
/label= Xaa22

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
(B) LAGE:325
(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Gly oder Asn"
/label= Xaa23

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
(B) LAGE:364
(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Gly oder Asp"
/label= Xaa24

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
(B) LAGE:426
(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Gly oder Gln"



/label= Xaa25

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:435
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Val oder Asp"
/label= Xaa26

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:439
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Gln oder Lys"
/label= Xaa27

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:442
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Gly oder fehlt"
/label= Xaa28

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:443
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Arg oder Lys"
/label= Xaa29

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:464
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Cys oder Ser
oder Val"
/label= Xaa30

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:480
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Ala oder Gly"
/label= Xaa

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:481
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Gly oder Ala"
/label= Xaa32

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:483
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Ser oder Gly"
/label= Xaa33

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:484
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Gly oder Ser"
/label= Xaa34

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:493
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Gly oder Tyr"



/label= Xaa35

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:500
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Asn oder Ser
oder Thr oder Leu"
/label= Xaa36

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:501
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Ser oder Gly"
/label= Xaa37

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:502
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Leu oder Pro"
/label= Xaa38

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:503
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Ala oder Met"
/label= Xaa39

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:504
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Met oder Val"
/label= Xaa40

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:533
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Pro oder Phe"
/label= Xaa41

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

```

Tyr Glu Arg Leu Arg Leu Arg Val Thr His Gln Thr Thr Gly Xaa Glu
1           5           10           15

Tyr Phe Arg Phe Ile Thr Leu Leu Arg Asp Tyr Val Ser Ser Gly Ser
20           25           30

Phe Ser Asn Glu Ile Pro Leu Leu Arg Gln Ser Thr Ile Pro Val Ser
35           40           45

Asp Ala Gln Arg Phe Val Leu Val Glu Leu Thr Asn Gln Gly Xaa Asp
50           55           60

Ser Xaa Thr Ala Ala Ile Asp Val Thr Asn Xaa Tyr Val Val Ala Tyr
65           70           75           80

Gln Ala Gly Asp Gln Ser Tyr Phe Leu Arg Asp Ala Pro Arg Gly Ala
85           90           95

Glu Thr His Leu Phe Thr Gly Thr Thr Arg Xaa Ser Ser Leu Pro Phe

```


6-40

100	105	110
Xaa Gly Ser Tyr Xaa Asp Leu Glu Arg Tyr Ala Gly His Arg Asp Gln 115 120 125		
Ile Pro Leu Gly Ile Xaa Gln Leu Ile Gln Ser Val Xaa Ala Leu Arg 130 135 140		
Xaa Pro Gly Gly Ser Thr Arg Xaa Gln Ala Arg Ser Ile Leu Ile Leu 145 150 155 160		
Ile Gln Met Ile Ser Glu Ala Ala Arg Phe Asn Pro Ile Leu Trp Arg 165 170 175		
Xaa Arg Gln Xaa Ile Asn Ser Gly Xaa Ser Phe Leu Pro Asp Xaa Tyr 180 185 190		
Met Leu Glu Leu Glu Thr Ser Trp Gly Gln Gln Ser Thr Gln Val Gln 195 200 205		
His Ser Thr Asp Gly Val Phe Asn Asn Pro Xaa Arg Leu Ala Ile Xaa 210 215 220		
Xaa Gly Asn Phe Val Thr Leu Xaa Asn Val Arg Xaa Val Ile Ala Ser 225 230 235 240		
Leu Ala Ile Met Leu Phe Val Cys Gly Glu Arg Pro Ser Ser Ser Asp 245 250 255		
Val Arg Tyr Trp Pro Leu Val Ile Arg Pro Val Ile Ala Asp Asp Val 260 265 270		
Thr Cys Ser Ala Ser Glu Pro Thr Val Arg Ile Val Gly Arg Xaa Gly 275 280 285		
Met Xaa Val Asp Val Arg Asp Asp Phe His Asp Gly Asn Gln Ile 290 295 300		
Gln Leu Trp Pro Ser Lys Ser Asn Asn Asp Pro Asn Gln Leu Trp Thr 305 310 315 320		
Ile Lys Arg Asp Xaa Thr Ile Arg Ser Asn Gly Ser Cys Leu Thr Thr 325 330 335		
Tyr Gly Tyr Thr Ala Gly Val Tyr Val Met Ile Phe Asp Cys Asn Thr 340 345 350		
Ala Val Arg Glu Ala Thr Ile Trp Gln Ile Trp Xaa Asn Gly Thr Ile 355 360 365		
Ile Asn Pro Arg Ser Asn Leu Val Leu Ala Ala Ser Ser Gly Ile Lys 370 375 380		
Gly Thr Thr Leu Thr Val Gln Thr Leu Asp Tyr Thr Leu Gly Gln Gly 385 390 395 400		
Trp Leu Ala Gly Asn Asp Thr Ala Pro Arg Glu Val Thr Ile Tyr Gly 405 410 415		
Phe Arg Asp Leu Cys Met Glu Ser Asn Xaa Gly Ser Val Trp Val Glu 420 425 430		



7-40

```

Thr Cys Xaa Ser Ser Gln Xaa Asn Gln Xaa Xaa Trp Ala Leu Tyr Gly
      435                      440                      445

Asp Gly Ser Ile Arg Pro Lys Gln Asn Gln Asp Gln Cys Leu Thr Xaa
      450                      455                      460

Gly Arg Asp Ser Val Ser Thr Val Ile Asn Ile Val Ser Cys Ser Xaa
      465                      470                      475                      480

Xaa Ser Xaa Xaa Gln Arg Trp Val Phe Thr Asn Glu Xaa Ala Ile Leu
      485                      490                      495

Asn Leu Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Val Ala Gln Ala Asn Pro Lys
      500                      505                      510

Leu Arg Arg Ile Ile Ile Tyr Pro Ala Thr Gly Lys Pro Asn Gln Met
      515                      520                      525

Trp Leu Pro Val Xaa
      530

```

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 2:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 255 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:15
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Asp oder Glu"
/label= Xaa1

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:63
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Gly oder Gln"
/label= Xaa2

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:66
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Ile oder Val"
/label= Xaa3

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:75
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Leu oder Ala"
/label= Xaa4

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:107
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Asp-Arg oder



fehlt"
/label= Xaa5

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:113
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Asn oder Thr"
/label= Xaa6

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:117
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Pro oder Thr"
/label= Xaa7

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:134
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Asp oder Glu"
/label= Xaa8

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:141
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Ser oder Thr"
/label= Xaa9

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:145
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Phe oder Tyr"
/label= Xaa10

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:152
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Thr oder Ala"
/label= Xaa11

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:177
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Ala oder Tyr"
/label= Xaa12

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:180
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Tyr oder Asp"
/label= Xaa13

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:185
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Ala oder Glu"
/label= Xaa14

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:191
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Val oder Met"



/label= Xaa15

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:219
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Ile oder Phe"
/label= Xaa16

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:224
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Pro oder Ser"
/label= Xaa17

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:225
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Pro oder Thr"
/label= Xaa18

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:232
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Thr oder Ser"
/label= Xaa19

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:236
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Asp oder Ser"
/label= Xaa20

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

Tyr	Glu	Arg	Leu	Arg	Leu	Arg	Val	Thr	His	Gln	Thr	Thr	Gly	Xaa	Glu
1				5					10					15	
Tyr	Phe	Arg	Phe	Ile	Thr	Leu	Leu	Arg	Asp	Tyr	Val	Ser	Ser	Gly	Ser
			20					25					30		
Phe	Ser	Asn	Glu	Ile	Pro	Leu	Leu	Arg	Gln	Ser	Thr	Ile	Pro	Val	Ser
		35					40					45			
Asp	Ala	Gln	Arg	Phe	Val	Leu	Val	Glu	Leu	Thr	Asn	Gln	Gly	Xaa	Asp
	50						55				60				
Ser	Xaa	Thr	Ala	Ala	Ile	Asp	Val	Thr	Asn	Xaa	Tyr	Val	Val	Ala	Tyr
65					70					75					80
Gln	Ala	Gly	Asp	Gln	Ser	Tyr	Phe	Leu	Arg	Asp	Ala	Pro	Arg	Gly	Ala
			85						90					95	
Glu	Thr	His	Leu	Phe	Thr	Gly	Thr	Thr	Arg	Xaa	Ser	Ser	Leu	Pro	Phe
			100						105				110		
Xaa	Gly	Ser	Tyr	Xaa	Asp	Leu	Glu	Arg	Tyr	Ala	Gly	His	Arg	Asp	Gln
			115					120				125			
Ile	Pro	Leu	Gly	Ile	Xaa	Gln	Leu	Ile	Gln	Ser	Val	Xaa	Ala	Leu	Arg

10-40

130	135	140
Xaa Pro Gly Gly Ser Thr Arg Xaa Gln Ala Arg Ser Ile Leu Ile Leu		
145	150	155
Ile Gln Met Ile Ser Glu Ala Ala Arg Phe Asn Pro Ile Leu Trp Arg		
	165	170
Xaa Arg Gln Xaa Ile Asn Ser Gly Xaa Ser Phe Leu Pro Asp Xaa Tyr		
	180	185
Met Leu Glu Leu Glu Thr Ser Trp Gly Gln Gln Ser Thr Gln Val Gln		
	195	200
His Ser Thr Asp Gly Val Phe Asn Asn Pro Xaa Arg Leu Ala Ile Xaa		
	210	215
Xaa Gly Asn Phe Val Thr Leu Xaa Asn Val Arg Xaa Val Ile Ala Ser		
	225	230
Leu Ala Ile Met Leu Phe Val Cys Gly Glu Arg Pro Ser Ser Ser		
	245	250
		255

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 3:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 264 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:18
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Asn oder Ser"
- /label= Xaa1

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:21
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Cys oder Arg"
- /label= X2

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:56
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Gly oder Asn"
- /label= Xaa3

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:95
- (D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Gly oder Asp"
- /label= Xaa4

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site
- (B) LAGE:157



11-40

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Gly oder Gln"
/label= Xaa5

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:166

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Val oder Asp"
/label= Xaa6

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:170

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Gln oder Lys"
/label= Xaa7

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:173

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Gly oder fehlt"
/label= Xaa8

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:174

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Arg oder Lys"
/label= Xaa9

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:195

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Cys oder Ser
oder Val"
/label= Xaa10

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:211

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist ala oder Gly"
/label= Xaa11

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:212

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Gly oder Ala"
/label= Xaa12

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:214

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Ser oder Gly"
/label= Xaa13

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:215

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Gly oder Ser"
/label= Xaa14

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:224



12-40

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Gly oder Tyr"
/label= Xaa15

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:231

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Asn oder Ser
oder Thr oder Lys"
/label= Xaa16

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:232

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Ser oder Gly"
/label= Xaa17

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:233

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Leu oder Pro"
/label= Xaa17

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:234

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Ala oder Met"
/label= Xaa19

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:235

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Met oder Val"
/label= Xaa20

(ix) MERKMAL:

(A) NAME/SCHLÜSSEL: Modified-site

(B) LAGE:264

(D) SONSTIGE ANGABEN:/product= "Xaa ist Pro oder Phe"
/label= Xaa21

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:

Asp	Asp	Val	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Glu	Pro	Thr	Val	Arg	Ile	Val	Gly
1				5				10						15	

Arg	Xaa	Gly	Met	Xaa	Val	Asp	Val	Arg	Asp	Asp	Asp	Phe	His	Asp	Gly
			20					25					30		

Asn	Gln	Ile	Gln	Leu	Trp	Pro	Ser	Lys	Ser	Asn	Asn	Asp	Pro	Asn	Gln
			35					40				45			

Leu	Trp	Thr	Ile	Lys	Arg	Asp	Xaa	Thr	Ile	Arg	Ser	Asn	Gly	Ser	Cys
							55				60				

Leu	Thr	Thr	Tyr	Gly	Tyr	Thr	Ala	Gly	Val	Tyr	Val	Met	Ile	Phe	Asp
65					70					75				80	

Cys	Asn	Thr	Ala	Val	Arg	Glu	Ala	Thr	Ile	Trp	Gln	Ile	Trp	Xaa	Asn
				85						90				95	



13-40

Gly Thr Ile Ile Asn Pro Arg Ser Asn Leu Val Leu Ala Ala Ser Ser
 100 105 110
 Gly Ile Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Gln Thr Leu Asp Tyr Thr Leu
 115 120 125
 Gly Gln Gly Trp Leu Ala Gly Asn Asp Thr Ala Pro Arg Glu Val Thr
 130 135 140
 Ile Tyr Gly Phe Arg Asp Leu Cys Met Glu Ser Asn Xaa Gly Ser Val
 145 150 155 160
 Trp Val Glu Thr Cys Xaa Ser Ser Gln Xaa Asn Gln Xaa Xaa Trp Ala
 165 170 175
 Leu Tyr Gly Asp Gly Ser Ile Arg Pro Lys Gln Asn Gln Asp Gln Cys
 180 185 190
 Leu Thr Xaa Gly Arg Asp Ser Val Ser Thr Val Ile Asn Ile Val Ser
 195 200 205
 Cys Ser Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Gln Arg Trp Val Phe Thr Asn Glu Xaa
 210 215 220
 Ala Ile Leu Asn Leu Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Val Ala Gln Ala
 225 230 235 240
 Asn Pro Lys Leu Arg Arg Ile Ile Ile Tyr Pro Ala Thr Gly Lys Pro
 245 250 255
 Asn Gln Met Trp Leu Pro Val Xaa
 260

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 4:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 531 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 4:

Tyr Glu Arg Leu Arg Leu Arg Val Thr His Gln Thr Thr Gly Glu Glu
 1 5 10 15
 Tyr Phe Arg Phe Ile Thr Leu Leu Arg Asp Tyr Val Ser Ser Gly Ser
 20 25 30
 Phe Ser Asn Glu Ile Pro Leu Leu Arg Gln Ser Thr Ile Pro Val Ser
 35 40 45
 Asp Ala Gln Arg Phe Val Leu Val Glu Leu Thr Asn Gln Gly Gly Asp
 50 55 60
 Ser Ile Thr Ala Ala Ile Asp Val Thr Asn Leu Tyr Val Val Ala Tyr



14-40

65		70		75		80
Gln Ala Gly Asp	Gln Ser Tyr Phe Leu Arg Asp Ala Pro Arg Gly Ala					
	85			90		95
Glu Thr His Leu Phe Thr Gly Thr Thr Arg Ser Ser Leu Pro Phe Asn						
	100			105		110
Gly Ser Tyr Pro Asp Leu Glu Arg Tyr Ala Gly His Arg Asp Gln Ile						
	115			120		125
Pro Leu Gly Ile Asp Gln Leu Ile Gln Ser Val Thr Ala Leu Arg Phe						
	130			135		140
Pro Gly Gly Ser Thr Arg Thr Gln Ala Arg Ser Ile Leu Ile Leu Ile						
	145			150		155
Gln Met Ile Ser Glu Ala Ala Arg Phe Asn Pro Ile Leu Trp Arg Ala						
	165			170		175
Arg Gln Tyr Ile Asn Ser Gly Ala Ser Phe Leu Pro Asp Val Tyr Met						
	180			185		190
Leu Glu Leu Glu Thr Ser Trp Gly Gln Gln Ser Thr Gln Val Gln His						
	195			200		205
Ser Thr Asp Gly Val Phe Asn Asn Pro Ile Arg Leu Ala Ile Pro Pro						
	210			215		220
Gly Asn Phe Val Thr Leu Thr Asn Val Arg Asp Val Ile Ala Ser Leu						
	225			230		235
Ala Ile Met Leu Phe Val Cys Gly Glu Arg Pro Ser Ser Ser Asp Val						
	245			250		255
Arg Tyr Trp Pro Leu Val Ile Arg Pro Val Ile Ala Asp Asp Val Thr						
	260			265		270
Cys Ser Ala Ser Glu Pro Thr Val Arg Ile Val Gly Arg Asn Gly Met						
	275			280		285
Cys Val Asp Val Arg Asp Asp Asp Phe His Asp Gly Asn Gln Ile Gln						
	290			295		300
Leu Trp Pro Ser Lys Ser Asn Asn Asp Pro Asn Gln Leu Trp Thr Ile						
	305			310		315
Lys Arg Asp Gly Thr Ile Arg Ser Asn Gly Ser Cys Leu Thr Thr Tyr						
	325			330		335
Gly Tyr Thr Ala Gly Val Tyr Val Met Ile Phe Asp Cys Asn Thr Ala						
	340			345		350
Val Arg Glu Ala Thr Ile Trp Gln Ile Trp Gly Asn Gly Thr Ile Ile						
	355			360		365
Asn Pro Arg Ser Asn Leu Val Leu Ala Ala Ser Ser Gly Ile Lys Gly						
	370			375		380
Thr Thr Leu Thr Val Gln Thr Leu Asp Tyr Thr Leu Gly Gln Gly Trp						
	385			390		395
						400

15-40

Leu Ala Gly Asn Asp Thr Ala Pro Arg Glu Val Thr Ile Tyr Gly Phe
 405 410 415
 Arg Asp Leu Cys Met Glu Ser Asn Gly Gly Ser Val Trp Val Glu Thr
 420 425 430
 Cys Val Ser Ser Gln Gln Asn Gln Arg Trp Ala Leu Tyr Gly Asp Gly
 435 440 445
 Ser Ile Arg Pro Lys Gln Asn Gln Asp Gln Cys Leu Thr Cys Gly Arg
 450 455 460
 Asp Ser Val Ser Thr Val Ile Asn Ile Val Ser Cys Ser Ala Gly Ser
 465 470 475 480
 Ser Gly Gln Arg Trp Val Phe Thr Asn Glu Gly Ala Ile Leu Asn Leu
 485 490 495
 Lys Asn Gly Leu Ala Met Asp Val Ala Gln Ala Asn Pro Lys Leu Arg
 500 505 510
 Arg Ile Ile Ile Tyr Pro Ala Thr Gly Lys Pro Asn Gln Met Trp Leu
 515 520 525
 Pro Val Pro
 530

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 5:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 256 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 5:

Tyr Glu Arg Leu Arg Leu Arg Val Thr His Gln Thr Thr Gly Asp Glu
 1 5 10 15
 Tyr Phe Arg Phe Ile Thr Leu Leu Arg Asp Tyr Val Ser Ser Gly Ser
 20 25 30
 Phe Ser Asn Glu Ile Pro Leu Leu Arg Gln Ser Thr Ile Pro Val Ser
 35 40 45
 Asp Ala Gln Arg Phe Val Leu Val Glu Leu Thr Asn Gln Gly Gln Asp
 50 55 60
 Ser Ile Thr Ala Ala Ile Asp Val Thr Asn Ala Tyr Val Val Ala Tyr
 65 70 75 80
 Gln Ala Gly Asp Gln Ser Tyr Phe Leu Arg Asp Ala Pro Arg Gly Ala
 85 90 95

16-40

Glu Thr His Leu Phe Thr Gly Thr Thr Arg Asp Arg Ser Ser Leu Pro
 100 105 110
 Phe Thr Gly Ser Tyr Thr Asp Leu Glu Arg Tyr Ala Gly His Arg Asp
 115 120 125
 Gln Ile Pro Leu Gly Ile Glu Gln Leu Ile Gln Ser Val Ser Ala Leu
 130 135 140
 Arg Tyr Pro Gly Gly Ser Thr Arg Ala Gln Ala Arg Ser Ile Leu Ile
 145 150 155 160
 Leu Ile Gln Met Ile Ser Glu Ala Ala Arg Phe Asn Pro Ile Leu Trp
 165 170 175
 Arg Tyr Arg Gln Asp Ile Asn Ser Gly Glu Ser Phe Leu Pro Asp Met
 180 185 190
 Tyr Met Leu Glu Leu Glu Thr Ser Trp Gly Gln Gln Ser Thr Gln Val
 195 200 205
 Gln His Ser Thr Asp Gly Val Phe Asn Asn Pro Phe Arg Leu Ala Ile
 210 215 220
 Ser Thr Gly Asn Phe Val Thr Leu Ser Asn Val Arg Ser Val Ile Ala
 225 230 235 240
 Ser Leu Ala Ile Met Leu Phe Val Cys Gly Glu Arg Pro Ser Ser Ser
 245 250 255

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 6:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 263 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 6:

Asp Asp Val Thr Cys Ser Ala Ser Glu Pro Thr Val Arg Ile Val Gly
 1 5 10 15
 Arg Asn Gly Met Cys Val Asp Val Arg Asp Asp Asp Phe His Asp Gly
 20 25 30
 Asn Gln Ile Gln Leu Trp Pro Ser Lys Ser Asn Asn Asp Pro Asn Gln
 35 40 45
 Leu Trp Thr Ile Lys Arg Asp Gly Thr Ile Arg Ser Asn Gly Ser Cys
 50 55 60
 Leu Thr Thr Tyr Gly Tyr Thr Ala Gly Val Tyr Val Met Ile Phe Asp
 65 70 75 80



17-40

[illegible]

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 7:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 264 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 7:

Asp Asp Val Thr Cys Ser Ala Ser Glu Pro Thr Val Arg Ile Val Gly
1 5 10 15

Arg Asn Gly Met Arg Val Asp Val Arg Asp Asp Asp Phe His Asp Gly
20 25 30

Asn Gln Ile Gln Leu Trp Pro Ser Lys Ser Asn Asn Asp Pro Asn Gln
35 40 45

Leu Trp Thr Ile Lys Arg Asp Gly Thr Ile Arg Ser Asn Gly Ser Cys



18-40

50

55

60

Leu Thr Thr Tyr Gly Tyr Thr Ala Gly Val Tyr Val Met Ile Phe Asp
 65 70 75 80
 Cys Asn Thr Ala Val Arg Glu Ala Thr Ile Trp Gln Ile Trp Asp Asn
 85 90 95
 Gly Thr Ile Ile Asn Pro Arg Ser Asn Leu Val Leu Ala Ala Ser Ser
 100 105 110
 Gly Ile Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Gln Thr Leu Asp Tyr Thr Leu
 115 120 125
 Gly Gln Gly Trp Leu Ala Gly Asn Asp Thr Ala Pro Arg Glu Val Thr
 130 135 140
 Ile Tyr Gly Phe Arg Asp Leu Cys Met Glu Ser Asn Gly Gly Ser Val
 145 150 155 160
 Trp Val Glu Thr Cys Asp Ser Ser Gln Lys Asn Gln Gly Lys Trp Ala
 165 170 175
 Leu Tyr Gly Asp Gly Ser Ile Arg Pro Lys Gln Asn Gln Asp Gln Cys
 180 185 190
 Leu Thr Ser Gly Arg Asp Ser Val Ser Thr Val Ile Asn Ile Val Ser
 195 200 205
 Cys Ser Gly Ala Ser Gly Ser Gln Arg Trp Val Phe Thr Asn Glu Gly
 210 215 220
 Ala Ile Leu Asn Leu Lys Asn Gly Leu Ala Met Asp Val Ala Gln Ala
 225 230 235 240
 Asn Pro Lys Leu Arg Arg Ile Ile Ile Tyr Pro Ala Thr Gly Lys Pro
 245 250 255
 Asn Gln Met Trp Leu Pro Val Phe
 260

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 8:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 264 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 8:

Asp Asp Val Thr Cys Ser Ala Ser Glu Pro Thr Val Arg Ile Val Gly
 1 5 10 15
 Arg Ser Gly Met Arg Val Asp Val Arg Asp Asp Asp Phe His Asp Gly
 20 25 30



19-40

Asn Gln Ile Gln Leu Trp Pro Ser Lys Ser Asn Asn Asp Pro Asn Gln
 35 40 45
 Leu Trp Thr Ile Lys Arg Asp Asn Thr Ile Arg Ser Asn Gly Ser Cys
 50 55 60
 Leu Thr Thr Tyr Gly Tyr Thr Ala Gly Val Tyr Val Met Ile Phe Asp
 65 70 75 80
 Cys Asn Thr Ala Val Arg Glu Ala Thr Ile Trp Gln Ile Trp Asp Asn
 85 90 95
 Gly Thr Ile Ile Asn Pro Arg Ser Asn Leu Val Leu Ala Ala Ser Ser
 100 105 110
 Gly Ile Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Gln Thr Leu Asp Tyr Thr Leu
 115 120 125
 Gly Gln Gly Trp Leu Ala Gly Asn Asp Thr Ala Pro Arg Glu Val Thr
 130 135 140
 Ile Tyr Gly Phe Arg Asp Leu Cys Met Glu Ser Asn Gln Gly Ser Val
 145 150 155 160
 Trp Val Glu Thr Cys Asp Ser Ser Gln Lys Asn Gln Gly Lys Trp Ala
 165 170 175
 Leu Tyr Gly Asp Gly Ser Ile Arg Pro Lys Gln Asn Gln Asp Gln Cys
 180 185 190
 Leu Thr Val Gly Arg Asp Ser Val Ser Thr Val Ile Asn Ile Val Ser
 195 200 205
 Cys Ser Gly Ala Ser Gly Ser Gln Arg Trp Val Phe Thr Asn Glu Tyr
 210 215 220
 Ala Ile Leu Asn Leu Lys Ser Gly Leu Ala Met Asp Val Ala Gln Ala
 225 230 235 240
 Asn Pro Lys Leu Arg Arg Ile Ile Ile Tyr Pro Ala Thr Gly Lys Pro
 245 250 255
 Asn Gln Met Trp Leu Pro Val Phe
 260

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 9:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 264 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 9:



20-40

Asp Asp Val Thr Cys Ser Ala Ser Glu Pro Thr Val Arg Ile Val Gly
 1 5 10 15
 Arg Asn Gly Met Arg Val Asp Val Arg Asp Asp Asp Phe His Asp Gly
 20 25 30
 Asn Gln Ile Gln Leu Trp Pro Ser Lys Ser Asn Asn Asp Pro Asn Gln
 35 40 45
 Leu Trp Thr Ile Lys Arg Asp Gly Thr Ile Arg Ser Asn Gly Ser Cys
 50 55 60
 Leu Thr Thr Tyr Gly Tyr Thr Ala Gly Val Tyr Val Met Ile Phe Asp
 65 70 75 80
 Cys Asn Thr Ala Val Arg Glu Ala Thr Ile Trp Gln Ile Trp Asp Asn
 85 90 95
 Gly Thr Ile Ile Asn Pro Arg Ser Asn Leu Val Leu Ala Ala Ser Ser
 100 105 110
 Gly Ile Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Gln Thr Leu Asp Tyr Thr Leu
 115 120 125
 Gly Gln Gly Trp Leu Ala Gly Asn Asp Thr Ala Pro Arg Glu Val Thr
 130 135 140
 Ile Tyr Gly Phe Arg Asp Leu Cys Met Glu Ser Asn Gly Gly Ser Val
 145 150 155 160
 Trp Val Glu Thr Cys Asp Ser Ser Gln Lys Asn Gln Gly Lys Trp Ala
 165 170 175
 Leu Tyr Gly Asp Gly Ser Ile Arg Pro Lys Gln Asn Gln Asp Gln Cys
 180 185 190
 Leu Thr Ser Gly Arg Asp Ser Val Ser Thr Val Ile Asn Ile Val Ser
 195 200 205
 Cys Ser Gly Ala Ser Gly Ser Gln Arg Trp Val Phe Thr Asn Glu Gly
 210 215 220
 Ala Ile Leu Asn Leu Lys Thr Gly Leu Ala Met Asp Val Ala Gln Ala
 225 230 235 240
 Asn Pro Lys Leu Arg Arg Ile Ile Ile Tyr Pro Ala Thr Gly Lys Pro
 245 250 255
 Asn Gln Met Trp Leu Pro Val Phe
 260

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 10:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 264 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein



21-40

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 10:

Asp Asp Val Thr Cys Ser Ala Ser Glu Pro Thr Val Arg Ile Val Gly
 1 5 10 15
 Arg Asn Gly Met Arg Val Asp Val Arg Asp Asp Asp Phe His Asp Gly
 20 25 30
 Asn Gln Ile Gln Leu Trp Pro Ser Lys Ser Asn Asn Asp Pro Asn Gln
 35 40 45
 Leu Trp Thr Ile Lys Arg Asp Gly Thr Ile Arg Ser Asn Gly Ser Cys
 50 55 60
 Leu Thr Thr Tyr Gly Tyr Thr Ala Gly Val Tyr Val Met Ile Phe Asp
 65 70 75 80
 Cys Asn Thr Ala Val Arg Glu Ala Thr Ile Trp Gln Ile Trp Asp Asn
 85 90 95
 Gly Thr Ile Ile Asn Pro Arg Ser Asn Leu Val Leu Ala Ala Ser Ser
 100 105 110
 Gly Ile Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Gln Thr Leu Asp Tyr Thr Leu
 115 120 125
 Gly Gln Gly Trp Leu Ala Gly Asn Asp Thr Ala Pro Arg Glu Val Thr
 130 135 140

Ile Tyr Gly Phe Arg Asp Leu Cys Met Glu Ser Asn Gly Gly Ser Val
 145 150 155 160
 Trp Val Glu Thr Cys Asp Ser Ser Gln Lys Asn Gln Gly Lys Trp Ala
 165 170 175
 Leu Tyr Gly Asp Gly Ser Ile Arg Pro Lys Gln Asn Gln Asp Gln Cys
 180 185 190
 Leu Thr Ser Gly Arg Asp Ser Val Ser Thr Val Ile Asn Ile Val Ser
 195 200 205
 Cys Ser Gly Ala Ser Gly Ser Gln Arg Trp Val Phe Thr Asn Glu Gly
 210 215 220
 Ala Ile Leu Asn Leu Lys Lys Gly Pro Ala Met Asp Val Ala Gln Ala
 225 230 235 240
 Asn Pro Lys Leu Arg Arg Ile Ile Ile Tyr Pro Ala Thr Gly Lys Pro
 245 250 255
 Asn Gln Met Trp Leu Pro Val Phe
 260

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 11:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

(A) LÄNGE: 264 Aminosäuren

(B) ART: Aminosäure



22-40

(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 11:

```

Asp Asp Val Thr Cys Ser Ala Ser Glu Pro Thr Val Arg Ile Val Gly
1           5           10           15
Arg Asn Gly Met Arg Val Asp Val Arg Asp Asp Asp Phe His Asp Gly
20           25           30
Asn Gln Ile Gln Leu Trp Pro Ser Lys Ser Asn Asn Asp Pro Asn Gln
35           40           45
Leu Trp Thr Ile Lys Arg Asp Gly Thr Ile Arg Ser Asn Gly Ser Cys
50           55           60
Leu Thr Thr Tyr Gly Tyr Thr Ala Gly Val Tyr Val Met Ile Phe Asp
65           70           75           80
Cys Asn Thr Ala Val Arg Glu Ala Thr Ile Trp Gln Ile Trp Asp Asn
85           90           95
Gly Thr Ile Ile Asn Pro Arg Ser Asn Leu Val Leu Ala Ala Ser Ser
100          105          110
Gly Ile Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Gln Thr Leu Asp Tyr Thr Leu
115          120          125
Gly Gln Gly Trp Leu Ala Gly Asn Asp Thr Ala Pro Arg Glu Val Thr
130          135          140
Ile Tyr Gly Phe Arg Asp Leu Cys Met Glu Ser Asn Gly Gly Ser Val
145          150          155          160
Trp Val Glu Thr Cys Asp Ser Ser Gln Lys Asn Gln Gly Lys Trp Ala
165          170          175
Leu Tyr Gly Asp Gly Ser Ile Arg Pro Lys Gln Asn Gln Asp Gln Cys
180          185          190
Leu Thr Ser Gly Arg Asp Ser Val Ser Thr Val Ile Asn Ile Val Ser
195          200          205
Cys Ser Gly Ala Ser Gly Ser Gln Arg Trp Val Phe Thr Asn Glu Gly
210          215          220
Ala Ile Leu Asn Leu Lys Asn Ser Leu Met Val Asp Val Ala Gln Ala
225          230          235          240
Asn Pro Lys Leu Arg Arg Ile Ile Ile Tyr Pro Ala Thr Gly Lys Pro
245          250          255
Asn Gln Met Trp Leu Pro Val Phe
260

```



23-40

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 12:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 1598 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: misc_feature
- (B) LÄNGE: 319
- (D) SONSTIGE ANGABEN: /product= "N ist GAT AGA oder fehlt"
- /label= Z1

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: misc_feature
- (B) LÄNGE: 1322
- (D) SONSTIGE ANGABEN: /product= "N ist GGC oder fehlt"
- /label= Z2

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 12:

TACGAGAGGC TAAGACTCAG AGTTACGCAT CAAACCACGG GCGAKGAATA CTTCCGGTTC	60
ATCACGCTTC TCCGAGATTA TGTCTCAAGC GGAAGCTTTT CCAATGAGAT ACCACTCTTG	120
CGTCAGTCTA CGATCCCCGT CTCCGATGCG CAAAGATTTG TCTTGGTGGA GCTCACCAAC	180
CAGGGGSRRG ACTCGRTYAC GGCCGCCATC GACGTTACCA ATSYKTACGT CGTGGCTTAC	240
CAAGCAGGCG ACCAATCCTA CTTTTTGCGC GACGCACCAC GCGGCGCGGA AACGCACCTC	300
TTCACCGGCA CCACCCGANT CCTCTCTCCC ATTCCAMYGA AGCTACMCYG ATCTGGAGCG	360
ATACGCCGGA CATAGGGACC AGATCCCTCT CGGTATAGAS CAACTCATTC AATCCGTCWC	420
KGCGCTTCGT TWYCCGGGCG GCAGCACGCG TRCYCAAGCT CGTTCGATTT TAATCCTCAT	480
TCAGATGATC TCCGAGGCCG CCAGATTCAA TCCCATCTTA TGGAGGKMYC GCCAAKAYAT	540
TAACAGTGGG GMRTCATTTC TGCCAGACRT GTACATGCTG GAGCTGGAGA CGAGTTGGGG	600
CCAACAATCC ACGCAAGTCC AGCATTCAAC CGATGGCGTT TTTAATAACC CAWTYCGGTT	660
GGCTATAYCY MCYGGTAACT TCGTGACGTT GWCYAATGTT CGCKMYGTGA TCGCCAGCTT	720
GGCGATCATG TTGTTTGTAT GCGGAGAGCG GCCATCTTCC TCTGACGTGC GCTATTGGCC	780
GCTGGTCATA CGACCCGTGA TAGCCGATGA TGTTACCTGC AGTGCTTCGG AACCTACGGT	840
GCGGATTGTG GGTCGAARTG GCATGYGCGT GGACGTCCGA GATGACGATT TCCACGATGG	900
GAATCAGATA CAGTTGTGGC CCTCCAAGTC CAACAATGAT CCGAATCAGT TGTGGACGAT	960
CAAAGGGAT RRMACCATTTC GATCCAATGG CAGCTGCTTG ACCACGTATG GCTATACTGC	1020

24-40

TGGCGTCTAT GTGATGATCT TCGACTGTAA TACTGCTGTG CGGGAGGCCA CTATTTGGCA	1080
GATATGGGRC AATGGGACCA TCATCAATCC AAGATCCAAT CTGGTTTTGG CAGCATCATC	1140
TGGAATCAAA GGCACTACGC TTACGGTGCA AACACTGGAT TACACGTTGG GACAGGGCTG	1200
GCTTGCCGGT AATGATACCG CCCACGCGA GGTGACCATA TATGGTTTCA GGGACCTTTG	1260
CATGGAATCA AATSRAGGA GTGTGTGGGT GGAGACGTGC GWSAGTAGCC AAMAGAACCA	1320
ANARATGGGC TTTGTACGGG GATGGTTCTA TACGCCCCAA ACAAACCAA GACCAATGCC	1380
TCACCKBTGG GAGAGACTCC GTTTCACAG TAATCAATAT AGTTAGCTGC AGCGSWGSWT	1440
CGKSKSKCA GCGATGGGTG TTTACCAATG AAKRSGCCAT TTTGAATTTA AAGAVWRGSY	1500
YGRYSRTGGA TGTGGCGCAA GCAAATCCAA AGCTCCGCCG AATAATTATC TATCCTGCCA	1560
CAGGAAAACC AAATCAAATG TGGCTTCCCG TGYMTGA	1598

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 13:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 763 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: misc_feature
- (B) LAGE: 319
- (D) SONSTIGE ANGABEN: /product= "N ist GAT AGA oder fehlt"
- /label= Z1

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 13:

TACGAGAGGC TAAGACTCAG AGTTACGCAT CAAACCACGG GCGAKGAATA CTTCGGTTTC	60
ATCACGCTTC TCCGAGATTA TGTCTCAAGC GGAAGCTTTT CCAATGAGAT ACCACTCTTG	120
CGTCAGTCTA CGATCCCCGT CTCCGATGCG CAAAGATTTG TCTTGGTGGA GCTCACCAAC	180
CAGGGGSRRG ACTCGRTYAC GGCCGCCATC GACGTTACCA ATSYKTACGT CGTGGCTTAC	240
CAAGCAGGCG ACCAATCCTA CTTTTTGCGC GACGCACCAC GCGGCGCGGA AACGCACCTC	300
TTCACCGGCA CCACCCGANT CCTCTCTCCC ATTCAMYGGA AGCTACMCYG ATCTGGAGCG	360
ATACGCCGGA CATAGGGACC AGATCCCTCT CGGTATAGAS CAACTCATTC AATCCGTCWC	420
KGCGCTTCGT TWYCCGGGCG GCAGCACGCG TRCYCAAGCT CGTTCGATTT TAATCCTCAT	480
TCAGATGATC TCCGAGGCCG CCAGATTCAA TCCCATCTTA TGGAGGKMYC GCCAAKAYAT	540
TAACAGTGGG GMRTCATTTC TGCCAGACRT GTACATGCTG GAGCTGGAGA CGAGTTGGGG	600

25-40

CCAACAATCC ACGCAAGTCC AGCATTCAAC CGATGGCGTT TTTAATAACC CAWTYCGGTT 660
 GGCTATAYCY MCYGGTAACT TCGTGACGTT GWCYAATGTT CGCKMYGTGA TCGCCAGCTT 720
 GGCGATCATG TTGTTTGTAT GCGGAGAGCG GCCATCTTCC TCT 763

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 14:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 793 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: misc_feature
- (B) LÄNGE: 517
- (D) SONSTIGE ANGABEN: /product= "N ist GGC oder fehlt"
/label= Z2

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 14:

GATGATGTTA CCTGCAGTGC TTCGGAACCT ACGGTGCGGA TTGTGGGTCG AARTGGCATG 60
 YGCGTGGACG TCCGAGATGA CGATTTCCAC GATGGGAATC AGATACAGTT GTGGCCCTCC 120
~~AAGTCCAACA ATGATCCGAA TCAGTTGTGG ACGATCAAAA GGGATRRMAC CATTCGATCC 180~~
 AATGGCAGCT GCTTGACCAC GTATGGCTAT ACTGCTGGCG TCTATGTGAT GATCTTCGAC 240
 TGTAATACTG CTGTGCGGGA GGCCACTATT TGGCAGATAT GGRCATGG GACCATCATC 300
 AATCCAAGAT CCAATCTGGT TTTGGCAGCA TCATCTGGAA TCAAAGGCAC TACGCTTACG 360
 GTGCAACAC TGGATTACAC GTTGGGACAG GGCTGGCTTG CCGGTAATGA TACCGCCCCA 420
 CGCGAGGTGA CCATATATGG TTTCAGGGAC CTTTGCATGG AATCAAATSR AGGGAGTGTG 480
 TGGGTGGAGA CGTGCWSAG TAGCCAAMAG AACCAANARA TGGGCTTTGT ACGGGGATGG 540
 TTCTATACGC CCCAAACAAA ACCAAGACCA ATGCCTCACC KBTGGGAGAG ACTCCGTTTC 600
 AACAGTAATC AATATAGTTA GCTGCAGCGS WGSWTCGKSK KSKCAGCGAT GGGTGTTTAC 660
 CAATGAAKRS GCCATTTTGA ATTTAAAGAV WRGSYYGRYS RTGGATGTGG CGCAAGCAAA 720
 TCCAAAGCTC CGCCGAATAA TTATCTATCC TGCCACAGGA AAACCAAATC AAATGTGGCT 780
 TCCCGTGYM TGA 793

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 15:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 1596 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang

26-40

(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 15:

TACGAGAGGC TAAGACTCAG AGTTACGCAT CAAACCACGG GCGAGGAATA CTTCCGGTTC	60
ATCACGCTTC TCCGAGATTA TGTCTCAAGC GGAAGCTTTT CCAATGAGAT ACCACTCTTG	120
CGTCAGTCTA CGATCCCCGT CTCCGATGCG CAAAGATTTG TCTTGGTGGA GCTCACCAAC	180
CAGGGGGGAG ACTCGATCAC GGCCGCCATC GACGTTACCA ATCTGTACGT CGTGGCTTAC	240
CAAGCAGGCG ACCAATCCTA CTTTTTGCGC GACGCACCAC GCGGCGCGGA AACGCACCTC	300
TTCACCGGCA CCACCCGATC CTCTCTCCCA TTCAACGGAA GCTACCCTGA TCTGGAGCGA	360
TACGCCGGAC ATAGGGACCA GATCCCTCTC GGTATAGACC AACTCATTCA ATCCGTCACG	420
GCGCTTCGTT TTCCGGGCGG CAGCACGCGT ACCCAAGCTC GTTCGATTTT AATCCTCATT	480
CAGATGATCT CCGAGGCCGC CAGATTCAAT CCCATCTTAT GGAGGGCTCG CCAATACATT	540
AACAGTGGGG CGTCATTTCT GCCAGACGTG TACATGCTGG AGCTGGAGAC GAGTTGGGGC	600
CAACAATCCA CGCAAGTCCA GCATTCAACC GATGGCGTTT TTAATAACCC AATTCGGTTG	660
GCTATACCCC CCGGTAACCTT CGTGACGTTG ACCAATGTTT CCGACGTGAT CGCCAGCTTG	720
GCGATCATGT TGTTTGTATG CGGAGAGCGG CCATCTTCCT CTGACGTGCG CTATTGGCCG	780
CTGGTCATAC GACCCGTGAT AGCCGATGAT GTTACCTGCA GTGCTTCGGA ACCTACGGTG	840
CGGATTGTGG GTCGAAATGG CATGTGCGTG GACGTCCGAG ATGACGATTT CCACGATGGG	900
AATCAGATAC AGTTGTGGCC CTCCAAGTCC AACAATGATC CGAATCAGTT GTGGACGATC	960
AAAAGGGATG GAACCATTCT ATCCAATGGC AGCTGCTTGA CCACGTATGG CTATACTGCT	1020
GGCGTCTATG TGATGATCTT CGACTGTAAT ACTGCTGTGC GGGAGGCCAC TATTTGGCAG	1080
ATATGGGGCA ATGGGACCAT CATCAATCCA AGATCCAATC TGGTTTTGGC AGCATCATCT	1140
GGAATCAAAG GCACTACGCT TACGGTGCAA AACTGGATT ACACGTTGGG ACAGGGCTGG	1200
CTTGCCGGTA ATGATACCGC CCCACGCGAG GTGACCATAT ATGGTTTCAG GGACCTTTGC	1260
ATGGAATCAA ATGGAGGGAG TGTGTGGGTG GAGACGTGCG TGAGTAGCCA ACAGAACCAA	1320
AGATGGGCTT TGTACGGGGA TGGTTCTATA CGCCCCAAAC AAAACCAAGA CCAATGCCTC	1380
ACCTGTGGGA GAGACTCCGT TTCAACAGTA ATCAATATAG TTAGCTGCAG CGCTGGATCG	1440
TCTGGGCAGC GATGGGTGTT TACCAATGAA GGGGCCATTT TGAATTTAAA GAATGGGTTG	1500
GCCATGGATG TGGCGCAAGC AAATCCAAAG CTCCGCCGAA TAATTATCTA TCCTGCCACA	1560
GGAAAACCAA ATCAAATGTG GCTTCCCGTG CCATGA	1596



27-40

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 16:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 762 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 16:

TACGAGAGGC TAAGACTCAG AGTTACGCAT CAAACCACGG GCGAGGAATA CTTCCGGTTC	60
ATCACGCTTC TCCGAGATTA TGTCTCAAGC GGAAGCTTTT CCAATGAGAT ACCACTCTTG	120
CGTCAGTCTA CGATCCCCGT CTCCGATGCG CAAAGATTTG TCTTGGTGGA GCTCACCAAC	180
CAGGGGCAGG ACTCGGTTAC GGCCGCCATC GACGTTACCA ATGCTTACGT CGTGGCTTAC	240
CAAGCAGGCG ACCAATCCTA CTTTTTGCGC GACGCACCAC GCGGCGCGGA AACGCACCTC	300
TTCACCGGCA CCACCCGATC CTCTCTCCCA TTCAACGGAA GCTACCCTGA TCTGGAGCGA	360
TACGCCGGAC ATAGGGACCA GATCCCTCTC GGTATAGACC AACTCATTCA ATCCGTCACG	420
GCGCTTCGTT TTCCGGGCGG CAGCACGCGT ACCCAAGCTC GTTCGATTTT AATCCTCATT	480
CAGATGATCT CCGAGGCCGC CAGATTCAAT CCCATCTTAT GGAGGTACCG CCAATACATT	540
AACAGTGGGG CGTCATTTCT GCCAGACGTG TACATGCTGG AGCTGGAGAC GAGTTGGGGC	600
CAACAATCCA CGCAAGTCCA GCATTCAACC GATGGCGTTT TTAATAACCC AATTCGGTTG	660
GCTATACCCC CCGGTAACCTT CGTGACGTTG ACCAATGTTT GCGACGTGAT CGCCAGCTTG	720
GCGATCATGT TGTTTGTATG CGGAGAGCGG CCATCTTCCT CT	762

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 17:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 768 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 17:

TACGAGAGGC TAAGACTCAG AGTTACGCAT CAAACCACGG GCGATGAATA CTTCCGGTTC	60
ATCACGCTTC TCCGAGATTA TGTCTCAAGC GGAAGCTTTT CCAATGAGAT ACCACTCTTG	120
CGTCAGTCTA CGATCCCCGT CTCCGATGCG CAAAGATTTG TCTTGGTGGA GCTCACCAAC	180



28-40

CAGGGGCAGG ACTCGATCAC GGCCGCCATC GACGTTACCA ATGCTTACGT CGTGGCTTAC	240
CAAGCAGGCG ACCAATCCTA CTTTTTGCGC GACGCACCAC GCGGCGCGGA AACGCACCTC	300
TTCACCGGCA CCACCCGAGA TAGATCCTCT CTCCCATTCA CTGGAAGCTA CACCGATCTG	360
GAGCGATACG CCGGACATAG GGACCAGATC CCTCTCGGTA TAGAGCAACT CATTCAATCC	420
GTCTCTGCGC TTCGTTACCC GGGCGGCAGC ACGCGTGCTC AAGCTCGTTC GATTTTAATC	480
CTCATTGAGA TGATCTCCGA GGCCGCCAGA TTCAATCCCA TCTTATGGAG GTACCGCCAA	540
GATATTAACA GTGGGGAATC ATTTCTGCCA GACATGTACA TGCTGGAGCT GGAGACGAGT	600
TGGGGCCAAC AATCCAGCA AGTCCAGCAT TCAACCGATG GCGTTTTTAA TAACCCATTC	660
CGGTTGGCTA TATCTACTGG TAACTTCGTG ACGTTGTCTA ATGTTGCTC TGTGATCGCC	720
AGCTTGGCGA TCATGTTGTT TGTATGCGGA GAGCGGCCAT CTTCTCT	768

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 18:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 1596 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 18:

TATGAAAGAT TGAGGTTGAG GGTGACTCAC CAGACTACAG GAGAAGAGTA TTTTAGATTT	60
ATTACTTTGT TGAGGGATTA CGTTAGTTCT GGTCTTTCA GTAACGAAAT TCCTTTGCTT	120
AGACAATCTA CTATTCCAGT TTCTGATGCT CAGCGTTTCG TTCTTGTTGA ATTGACTAAC	180
CAAGGAGGTG ATAGTATTAC TGCTGCTATT GATGTGACTA ACCTTTATGT TGTGTCATAT	240
CAGGCTGGTG ATCAGTCTTA TTTCCCTTAGG GATGCTCCTA GAGGAGCTGA GACTCATTTG	300
TTTACTGGTA CAACACGGAG TTCTTTGCCT TTTAACGGTT CTTATCCAGA CTTGGAAAGA	360
TATGCTGGTC ACAGAGATCA AATTCCATTG GGAATTGATC AGTTGATCCA GAGTGTTACT	420
GCTTTGAGAT TCCCAGGTGG ATCTACTAGA ACACAGGCAA GATCTATCCT TATTTTGATC	480
CAAATGATTA GTGAAGCTGC TAGGTTTAAC CCTATTCTTT GGAGAGCAAG ACAGTATATC	540
AACTCTGGTG CTTCTTTCCT TCCTGATGTT TATATGCTTG AACTTGAAAC TTCATGGGGA	600
CAGCAGTCTA CTCAGGTTCA ACACAGTACA GACGGTGTGT TCAACAATCC TATCAGACTT	660
GCAATTCCAC CTGGAAATTT TGTTACTCTT ACAAACGTGA GAGATGTTAT TGCTTCTCTT	720
GCTATTATGC TTTTCGTTTG TGGTGAAAGA CCTTCTAGTT CTGATGTTAG ATACTGGCCA	780
TTGGTTATTA GGCCTGTTAT CGCTGACGAT GTGACATGTT CTGCATCTGA ACCAACTGTT	840



AGGATCGTTG GAAGAAACGG TATGTGTGTT GATGTTTCGGG ACGATGACTT TCATGACGGT	900
AACCAAATCC AACTTTGGCC TAGTAAGTCT AATAACGACC CAAACCAACT TTGGACTATT	960
AAGAGAGACG GTACAATCAG GTCTAACGGA TCTTGTCTTA CTACATACGG TTACACTGCA	1020
GGAGTTTACG TTATGATTTT TGATTGCAAC ACAGCAGTTA GAGAAGCTAC AATCTGGCAA	1080
ATCTGGGGTA ACGGAACTAT TATTAACCCT CGTTCTAACT TGGTGCTTGC TGCTTCTAGT	1140
GGTATTAAGG GAACAACTTT GACTGTTTCTAG ACTTTGGACT ATACTCTTGG TCAAGGATGG	1200
TTGGCTGGAA ACGACACAGC TCCTAGAGAA GTTACAATCT ACGGATTTAG AGATTTGTGT	1260
ATGGAGTCTA ACGGTGGATC TGTTTGGGTT GAAACTTGTG TTTCATCTCA GCAAAATCAG	1320
AGGTGGGCAC TTTATGGTGA CGGAAGTATC AGACCTAAGC AGAATCAGGA TCAGTGTTTG	1380
ACATGCGGTA GGGATAGTGT GTCTACTGTT ATTAACATTG TGTCTTGTTT TGCAGGTAGT	1440
TCTGGACAAA GGTGGGTTTT CACAAACGAG GGTGCTATCC TTAAGTTGAA GAACGGTCTT	1500
GCTATGGATG TTGCTCAGGC TAACCCTAAG TTGAGAAGGA TTATCATTTA CCCAGCTACT	1560
GGTAAGCCTA ACCAGATGTG GTTGCCAGTT CCTTAT	1596

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 19:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

(A) LÄNGE: 762 Basenpaare

(B) ART: Nucleotid

(C) STRANGFORM: Einzelstrang

(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 19:

TATGAAAGAT TGAGGTTGAG GGTGACTCAC CAGACTACAG GAGAAGAGTA TTTTAGATTT	60
ATTACTTTGT TGAGGGATTA CGTTAGTTCT GGTTCTTTCA GTAACGAAAT TCCTTTGCTT	120
AGACAATCTA CTATTCCAGT TTCTGATGCT CAGCGTTTTG TTCTTGTTGA ATTGACTAAC	180
CAAGGACAGG ATAGTGTTAC TGCTGCTATT GATGTGACTA ACGCTTATGT TGTTGCATAT	240
CAGGCTGGTG ATCAGTCTTA TTTCCTTAGG GATGCTCCTA GAGGAGCTGA GACTCATTTG	300
TTTACTGGTA CAACACGGAG TTCTTTGCCT TTTAACGGTT CTTATCCAGA CTTGGAAAGA	360
TATGCTGGTC ACAGAGATCA AATTCCATTG GGAATTGATC AGTTGATCCA GAGTGTTACT	420
GCTTTGAGAT TCCCAGGTGG ATCTACTAGA ACACAGGCAA GATCTATCCT TATTTTGATC	480
CAAATGATTA GTGAAGCTGC TAGGTTTAAC CCTATTCTTT GGAGATACAG ACAGTATATC	540
AACTCTGGTG CTTCTTTCCT TCCTGATGTT TATATGCTTG AACTTGAAAC TTCATGGGGA	600



30-40

CAGCAGTCTA CTCAGGTTCA ACACAGTACA GACGGTGTGT TCAACAATCC TATCAGACTT 660
 GCAATTCCAC CTGGAAATTT TGTTACTCTT ACAAACGTGA GAGATGTTAT TGCTTCTCTT 720
 GCTATTATGC TTTTCGTTTG TGGTGAAAGA CCTTCTAGTT CT 762

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 20:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 768 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 20:

TATGAAAGAT TGAGGTTGAG GGTGACTCAC CAGACTACAG GAGATGAGTA TTTTAGATTT 60
 ATTACTTTGT TGAGGGATTA CGTTAGTTCT GGTCTTTTCA GTAACGAAAT TCCTTTGCTT 120
 AGACAATCTA CTATTCCAGT TTCTGATGCT CAGCGTTTCG TTCTTGTTGA ATTGACTAAC 180
 CAAGGACAGG ATAGTATTAC TGCTGCTATT GATGTGACTA ACGCTTATGT TGTTGCATAT 240
 CAGGCTGGTG ATCAGTCTTA TTTCTTAGG GATGCTCCTA GAGGAGCTGA GACTCATTG 300
 TTTACTGGTA CAACACGGGA TAGAAGTTCT TTGCCTTTTA CTGGTTCTTA TACAGACTTG 360

GAAAGATATG CTGGTCACAG AGATCAAATT CCATTGGGAA TTGAGCAGTT GATCCAGAGT 420
 GTTTCTGCTT TGAGATACCC AGGTGGATCT ACTAGAGCTC AGGCAAGATC TATCCTTATT 480
 TTGATCCAAA TGATTAGTGA AGCTGCTAGG TTTAACCCTA TTCTTTGGAG ATACAGACAG 540
 GATATCAACT CTGGTGAATC TTTCTTCCT GATATGTATA TGCTTGAAC TGAACCTTCA 600
 TGGGGACAGC AGTCTACTCA GGTCAACAC AGTACAGACG GTGTGTTCAA CAATCCTTTC 660
 AGACTTGCAA TTTCTACTGG AAATTTTGTT ACTCTTCTA ACGTGAGATC TGTTATTGCT 720
 TCTCTTGCTA TTATGCTTTT CGTTTGTGGT GAAAGACCTT CTAGTTCT 768

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 21:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 792 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 21:

GATGATGTTA CCTGCAGTGC TTCGGAACCT ACGGTGCGGA TTGTGGGTCG AAATGGCATG 60



TGCGTGGACG TCCGAGATGA CGATTTCCAC GATGGGAATC AGATACAGTT GTGGCCCTCC	120
AAGTCCAACA ATGATCCGAA TCAGTTGTGG ACGATCAAAA GGGATGGAAC CATTTCGATCC	180
AATGGCAGCT GCTTGACCAC GTATGGCTAT ACTGCTGGCG TCTATGTGAT GATCTTCGAC	240
TGTAATACTG CTGTGCGGGA GGCCACTATT TGGCAGATAT GGGGCAATGG GACCATCATC	300
AATCCAAGAT CCAATCTGGT TTTGGCAGCA TCATCTGGAA TCAAAGGCAC TACGCTTACG	360
GTGCAAACAC TGGATTACAC GTTGGGACAG GGCTGGCTTG CCGGTAATGA TACCGCCCCA	420
CGCGAGGTGA CCATATATGG TTTCAGGGAC CTTTGCATGG AATCAAATGG AGGGAGTGTG	480
TGGGTGGAGA CGTGCGTGAG TAGCCAACAG AACCAAAGAT GGGCTTTGTA CGGGGATGGT	540
TCTATACGCC CCAAACAAAA CCAAGACCAA TGCCTCACCT GTGGGAGAGA CTCCGTTTCA	600
ACAGTAATCA ATATAGTTAG CTGCAGCGCT GGATCGTCTG GGCAGCGATG GGTGTTTACC	660
AATGAAGGGG CCATTTTGAA TTAAAGAAT GGGTTGGCCA TGGATGTGGC GCAAGCAAAT	720
CCAAAGCTCC GCCGAATAAT TATCTATCCT GCCACAGGAA AACCAAATCA AATGTGGCTT	780
CCCGTGCCAT GA	792

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 22:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

(A) LÄNGE: 795 Basenpaare

(B) ART: Nucleotid

(C) STRANGFORM: Einzelstrang

(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 22:

GATGATGTTA CCTGCAGTGC TTCGGAACCT ACGGTGCGGA TTGTGGGTCG AAATGGCATG	60
CGCGTGGACG TCCGAGATGA CGATTTCCAC GATGGGAATC AGATACAGTT GTGGCCCTCC	120
AAGTCCAACA ATGATCCGAA TCAGTTGTGG ACGATCAAAA GGGATGGAAC CATTTCGATCC	180
AATGGCAGCT GCTTGACCAC GTATGGCTAT ACTGCTGGCG TCTATGTGAT GATCTTCGAC	240
TGTAATACTG CTGTGCGGGA GGCCACTATT TGGCAGATAT GGGACAATGG GACCATCATC	300
AATCCAAGAT CCAATCTGGT TTTGGCAGCA TCATCTGGAA TCAAAGGCAC TACGCTTACG	360
GTGCAAACAC TGGATTACAC GTTGGGACAG GGCTGGCTTG CCGGTAATGA TACCGCCCCA	420
CGCGAGGTGA CCATATATGG TTTCAGGGAC CTTTGCATGG AATCAAATGG AGGGAGTGTG	480
TGGGTGGAGA CGTGCGACAG TAGCCAAAAG AACCAAGGCA AATGGGCTTT GTACGGGGAT	540
GGTTCTATAC GCCCCAAACA AAACCAAGAC CAATGCCTCA CCTCTGGGAG AGACTCCGTT	600



2

1

2

1

32-40

TCAACAGTAA TCAATATAGT TAGCTGCAGC GGAGCTTCGG GGTCTCAGCG ATGGGTGTTT 660
 ACCAATGAAG GGGCCATTTT GAATTTAAAG AATGGGTTGG CCATGGATGT GGCGCAAGCA 720
 AATCCAAAGC TCCGCCGAAT AATTATCTAT CCTGCCACAG GAAAACCAA TCAAATGTGG 780
 CTTCCCGTGT TCTGA 795

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 23:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 795 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 23:

GATGATGTTA CCTGCAGTGC TTCGGAACCT ACGGTGCGGA TTGTGGGTCG AAGTGGCATG 60
 CGCGTGGACG TCCGAGATGA CGATTTCCAC GATGGGAATC AGATACAGTT GTGGCCCTCC 120
 AAGTCCAACA ATGATCCGAA TCAGTTGTGG ACGATCAAAA GGGATAACAC CATTTCGATCC 180
 AATGGCAGCT GCTTGACCAC GTATGGCTAT ACTGCTGGCG TCTATGTGAT GATCTTCGAC 240
 TGTAATACTG CTGTGCGGGA GGCCACTATT TGGCAGATAT GGGACAATGG GACCATCATC 300

AATCCAAGAT CCAATCTGGT TTTGGCAGCA TCATCTGGAA TCAAAGGCAC TACGCTTACG 360
 GTGCAAACAC TGGATTACAC GTTGGGACAG GGCTGGCTTG CCGGTAATGA TACCGCCCCA 420
 CGCGAGGTGA CCATATATGG TTTCAGGGAC CTTTGCATGG AATCAAATCA AGGGAGTGTG 480
 TGGGTGGAGA CGTGCGACAG TAGCCAAAAG AACCAAGGCA AATGGGCTTT GTACGGGGAT 540
 GGTTCATAC GCCCAAACA AAACCAAGAC CAATGCCTCA CCGTTGGGAG AGACTCCGTT 600
 TCAACAGTAA TCAATATAGT TAGCTGCAGC GGAGCTTCGG GGTCTCAGCG ATGGGTGTTT 660
 ACCAATGAAT ACGCCATTTT GAATTTAAAG AGTGGGTTGG CCATGGATGT GGCGCAAGCA 720
 AATCCAAAGC TCCGCCGAAT AATTATCTAT CCTGCCACAG GAAAACCAA TCAAATGTGG 780
 CTTCCCGTGT TCTGA 795

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 24:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 795 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure



2

2

2

2

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 24:

GATGATGTTA CCTGCAGTGC TTCGGAACCT ACGGTGCGGA TTGTGGGTCG AAATGGCATG	60
CGCGTGGACG TCCGAGATGA CGATTTCCAC GATGGGAATC AGATACAGTT GTGGCCCTCC	120
AAGTCCAACA ATGATCCGAA TCAGTTGTGG ACGATCAAAA GGGATGGAAC CATTCGATCC	180
AATGGCAGCT GCTTGACCAC GTATGGCTAT ACTGCTGGCG TCTATGTGAT GATCTTCGAC	240
TGTAATACTG CTGTGCGGGA GGCCACTATT TGGCAGATAT GGGACAATGG GACCATCATC	300
AATCCAAGAT CCAATCTGGT TTTGGCAGCA TCATCTGGAA TCAAAGGCAC TACGCTTACG	360
GTGCAAACAC TGGATTACAC GTTGGGACAG GGCTGGCTTG CCGGTAATGA TACCGCCCCA	420
CGCGAGGTGA CCATATATGG TTTCAGGGAC CTTTGCATGG AATCAAATGG AGGGAGTGTG	480
TGGGTGGAGA CGTGCGACAG TAGCCAAAAG AACCAAGGCA AATGGGCTTT GTACGGGGAT	540
GGTTCTATAC GCCCCAAACA AAACCAAGAC CAATGCCTCA CCTCTGGGAG AGACTCCGTT	600
TCAACAGTAA TCAATATAGT TAGCTGCAGC GGAGCTTCGG GGTCTCAGCG ATGGGTGTTT	660
ACCAATGAAG GGGCCATTTT GAATTTAAAG ACTGGGTGCG CCATGGATGT GGCACAAGCA	720
AATCCAAAGC TCCGCCGAAT AATTATCTAT CCTGCCACAG GAAAACCAA TCAAATGTGG	780
CTTCCCGTGT TCTGA	795

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 25:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 795 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 25:

GATGATGTTA CCTGCAGTGC TTCGGAACCT ACGGTGCGGA TTGTGGGTCG AAATGGCATG	60
CGCGTGGACG TCCGAGATGA CGATTTCCAC GATGGGAATC AGATACAGTT GTGGCCCTCC	120
AAGTCCAACA ATGATCCGAA TCAGTTGTGG ACGATCAAAA GGGATGGAAC CATTCGATCC	180
AATGGCAGCT GCTTGACCAC GTATGGCTAT ACTGCTGGCG TCTATGTGAT GATCTTCGAC	240
TGTAATACTG CTGTGCGGGA GGCCACTATT TGGCAGATAT GGGACAATGG GACCATCATC	300
AATCCAAGAT CCAATCTGGT TTTGGCAGCA TCATCTGGAA TCAAAGGCAC TACGCTTACG	360
GTGCAAACAC TGGATTACAC GTTGGGACAG GGCTGGCTTG CCGGTAATGA TACCGCCCCA	420
CGCGAGGTGA CCATATATGG TTTCAGGGAC CTTTGCATGG AATCAAATGG AGGGAGTGTG	480



34-40

TGGGTGGAGA CGTGCGACAG TAGCCAAAAG AACCAAGGCA AATGGGCTTT GTACGGGGAT 540
 GGTTCATAC GCCCCAAACA AAACCAAGAC CAATGCCTCA CCTCTGGGAG AGACTCCGTT 600
 TCAACAGTAA TCAATATAGT TAGCTGCAGC GGAGCTTCGG GGTCTCAGCG ATGGGTGTTT 660
 ACCAATGAAG GGGCCATTTT GAATTTAAAG AAAGGGCCGG CCATGGATGT GCGCAAGCA 720
 AATCCAAAGC TCCGCCGAAT AATTATCTAT CCTGCCACAG GAAAACCAA TCAAATGTGG 780
 CTTCCCGTGT TCTGA 795

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 26:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 795 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 26:

GATGATGTTA CCTGCAGTGC TTCGGAACCT ACGGTGCGGA TTGTGGGTCG AAATGGCATG 60
 CGCGTGGACG TCCGAGATGA CGATTTCAC GATGGGAATC AGATACAGTT GTGGCCCTCC 120
 AAGTCCAACA ATGATCCGAA TCAGTTGTGG ACGATCAAAA GGGATGGAAC CATTCGATCC 180

AATGGCAGCT GCTTGACCAC GTATGGCTAT ACTGCTGGCG TCTATGTGAT GATCTTCGAC 240
 TGTAATACTG CTGTGCGGGA GGCCACTATT TGGCAGATAT GGGACAATGG GACCATCATC 300
 AATCCAAGAT CCAATCTGGT TTTGGCAGCA TCATCTGGAA TCAAAGGCAC TACGCTTACG 360
 GTGCAAACAC TGGATTACAC GTTGGGACAG GGCTGGCTTG CCGGTAATGA TACCGCCCCA 420
 CGCGAGGTGA CCATATATGG TTTCAGGGAC CTTTGCATGG AATCAAATGG AGGGAGTGTG 480
 TGGGTGGAGA CGTGCGACAG TAGCCAAAAG AACCAAGGCA AATGGGCTTT GTACGGGGAT 540
 GGTTCATAC GCCCCAAACA AAACCAAGAC CAATGCCTCA CCTCTGGGAG AGACTCCGTT 600
 TCAACAGTAA TCAATATAGT TAGCTGCAGC GGAGCTTCGG GGTCTCAGCG ATGGGTGTTT 660
 ACCAATGAAG GGGCCATTTT GAATTTAAAG AATAGCTTGA TGGTGGATGT GCGCAAGCA 720
 AATCCAAAGC TCCGCCGAAT AATTATCTAT CCTGCCACAG GAAAACCAA TCAAATGTGG 780
 CTTCCCGTGT TCTGA 795

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 27:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 792 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear



2

4

5

6

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 27:

GACGATGTGA CATGTTCTGC ATCTGAACCA ACTGTTAGGA TCGTTGGAAG AAACGGTATG	60
TGTGTTGATG TTCGGGACGA TGACTTTCAT GACGGTAACC AAATCCAAC TGGCCTAGT	120
AAGTCTAATA ACGACCCAAA CCAACTTTGG ACTATTAAGA GAGACGGTAC AATCAGGTCT	180
AACGGATCTT GTCTTACTAC ATACGGTTAC ACTGCAGGAG TTTACGTTAT GATTTTTGAT	240
TGCAACACAG CAGTTAGAGA AGCTACAATC TGGCAAATCT GGGGTAACGG AACTATTATT	300
AACCCTCGTT CTAAGTTGGT GCTTGCTGCT TCTAGTGGTA TTAAGGGAAC AACTTTGACT	360
GTTTCAGACTT TGGACTATAC TCTTGGTCAA GGATGGTTGG CTGGAAACGA CACAGCTCCT	420
AGAGAAGTTA CAATCTACGG ATTTAGAGAT TTGTGTATGG AGTCTAACGG TGGATCTGTT	480
TGGGTTGAAA CTTGTGTTTC ATCTCAGCAA AATCAGAGGT GGGCACTTTA TGGTGACGGA	540
AGTATCAGAC CTAAGCAGAA TCAGGATCAG TGTTTGACAT GCGGTAGGGA TAGTGTGTCT	600
ACTGTTATTA ACATTGTGTC TTGTTCTGCA GGTAGTTCTG GACAAAGGTG GGTTTTCACA	660
AACGAGGGTG CTATCCTTAA CTTGAAGAAC GGTCTTGCTA TGGATGTTGC TCAGGCTAAC	720
CCTAAGTTGA GAAGGATTAT CATTTACCCA GCTACTGGTA AGCCTAACCA GATGTGGTTG	780
CCAGTTCCTT AT	792

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 28:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 795 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 28:

GACGATGTGA CATGTTCTGC ATCTGAACCA ACTGTTAGGA TCGTTGGAAG AAACGGTATG	60
CGTGTTGATG TTCGGGACGA TGACTTTCAT GACGGTAACC AAATCCAAC TGGCCTAGT	120
AAGTCTAATA ACGACCCAAA CCAACTTTGG ACTATTAAGA GAGACGGTAC AATCAGGTCT	180
AACGGATCTT GTCTTACTAC ATACGGTTAC ACTGCAGGAG TTTACGTTAT GATTTTTGAT	240
TGCAACACAG CAGTTAGAGA AGCTACAATC TGGCAAATCT GGGATAACGG AACTATTATT	300
AACCCTCGTT CTAAGTTGGT GCTTGCTGCT TCTAGTGGTA TTAAGGGAAC AACTTTGACT	360



2

4

7

7

36-40

G TTCAGACTT TGGACTATAC TCTTGGTCAA GGATGGTTGG CTGGAAACGA CACAGCTCCT	420
AGAGAAGTTA CAATCTACGG ATTTAGAGAT TTGTGTATGG AGTCTAACGG TGGATCTGTT	480
TGGGTTGAAA CTTGTGATTC ATCTCAGAAA AATCAGGGCA AGTGGGCACT TTATGGTGAC	540
GGAAGTATCA GACCTAAGCA GAATCAGGAT CAGTGTTTGA CATCCGGTAG GGATAGTGTG	600
TCTACTGTTA TTAACATTGT GTCTTGTTCT GGAGCTAGTG GATCTCAAAG GTGGGTTTTTC	660
ACAAACGAGG GTGCTATCCT TAACTTGAAG AACGGTCTTG CTATGGATGT TGCTCAGGCT	720
AACCCTAAGT TGAGAAGGAT TATCATTTAC CCAGCTACTG GTAAGCCTAA CCAGATGTGG	780
TTGCCAGTTT TTTAT	795

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 29:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 795 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 29:

GACGATGTGA CATGTTCTGC ATCTGAACCA ACTGTTAGGA TCGTTGGAAG AAGCGGTATG	60
CGTGTGATG TTCGGGACGA TGACTTTCAT GACGGTAACC AAATCCAACCT TTGGCCTAGT	120
AAGTCTAATA ACGACCCAAA CCAACTTTGG ACTATTAAGA GAGACAATAC AATCAGGTCT	180
AACGGATCTT GTCTTACTAC ATACGGTTAC ACTGCAGGAG TTTACGTTAT GATTTTTGAT	240
TGCAACACAG CAGTTAGAGA AGCTACAATC TGGCAAATCT GGGATAACGG AACTATTATT	300
AACCCTCGTT CTAAGTTGGT GCTTGCTGCT TCTAGTGGTA TTAAGGGAAC AACTTTGACT	360
G TTCAGACTT TGGACTATAC TCTTGGTCAA GGATGGTTGG CTGGAAACGA CACAGCTCCT	420
AGAGAAGTTA CAATCTACGG ATTTAGAGAT TTGTGTATGG AGTCTAACCA GGGATCTGTT	480
TGGGTTGAAA CTTGTGATTC ATCTCAGAAA AATCAGGGCA AGTGGGCACT TTATGGTGAC	540
GGAAGTATCA GACCTAAGCA GAATCAGGAT CAGTGTTTGA CAGTCGGTAG GGATAGTGTG	600
TCTACTGTTA TTAACATTGT GTCTTGTTCT GGAGCTAGTG GATCTCAAAG GTGGGTTTTTC	660
ACAAACGAGT ATGCTATCCT TAACTTGAAG TCCGGTCTTG CTATGGATGT TGCTCAGGCT	720
AACCCTAAGT TGAGAAGGAT TATCATTTAC CCAGCTACTG GTAAGCCTAA CCAGATGTGG	780
TTGCCAGTTT TTTAT	795

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 30:



37-40

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 795 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 30:

GACGATGTGA CATGTTCTGC ATCTGAACCA ACTGTTAGGA TCGTTGGAAG AAACGGTATG	60
CGTGTTGATG TTCGGGACGA TGACTTTCAT GACGGTAACC AAATCCAACCT TTGGCCTAGT	120
AAGTCTAATA ACGACCCAAA CCAACTTTGG ACTATTAAGA GAGACGGTAC AATCAGGTCT	180
AACGGATCTT GTCTTACTAC ATACGGTTAC ACTGCAGGAG TTTACGTTAT GATTTTTGAT	240
TGCAACACAG CAGTTAGAGA AGCTACAATC TGGCAAATCT GGGATAACGG AACTATTATT	300
AACCCTCGTT CTAAGTTGGT GCTTGCTGCT TCTAGTGGTA TTAAGGGAAC AACTTTGACT	360
GTTCAGACTT TGGACTATAC TCTTGGTCAA GGATGGTTGG CTGGAAACGA CACAGCTCCT	420
AGAGAAGTTA CAATCTACGG ATTTAGAGAT TTGTGTATGG AGTCTAACGG TGGATCTGTT	480
TGGGTTGAAA CTTGTGATTC ATCTCAGAAA AATCAGGGCA AGTGGGCACT TTATGGTGAC	540
GCAAGTATCA GACCTAAGCA GAATCAGGAT CAGTGTTTGA CATCCGGTAG GGATAGTGTG	600
TCTACTGTTA TTAACATTGT GTCTTGTCTT GGAGCTAGTG GATCTCAAAG GTGGGTTTTTC	660
ACAAACGAGG GTGCTATCCT TAACTTGAAG ACCGGTCTTG CTATGGATGT TGCTCAGGCT	720
AACCCTAAGT TGAGAAGGAT TATCATTTAC CCAGCTACTG GTAAGCCTAA CCAGATGTGG	780
TTGCCAGTTT TTTAT	795

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 31:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 795 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 31:

GACGATGTGA CATGTTCTGC ATCTGAACCA ACTGTTAGGA TCGTTGGAAG AAACGGTATG	60
CGTGTTGATG TTCGGGACGA TGACTTTCAT GACGGTAACC AAATCCAACCT TTGGCCTAGT	120
AAGTCTAATA ACGACCCAAA CCAACTTTGG ACTATTAAGA GAGACGGTAC AATCAGGTCT	180
AACGGATCTT GTCTTACTAC ATACGGTTAC ACTGCAGGAG TTTACGTTAT GATTTTTGAT	240

38-40

TGCAACACAG CAGTTAGAGA AGCTACAATC TGGCAAATCT GGGATAACGG AACTATTATT	300
AACCCTCGTT CTAAGTTGGT GCTTGCTGCT TCTAGTGGTA TTAAGGGAAC AACTTTGACT	360
GTTTCAGACTT TGGACTATAC TCTTGGTCAA GGATGGTTGG CTGGAAACGA CACAGCTCCT	420
AGAGAAGTTA CAATCTACGG ATTTAGAGAT TTGTGTATGG AGTCTAACGG TGGATCTGTT	480
TGGGTTGAAA CTTGTGATTC ATCTCAGAAA AATCAGGGCA AGTGGGCACT TTATGGTGAC	540
GGAAGTATCA GACCTAAGCA GAATCAGGAT CAGTGTTTGA CATCCGGTAG GGATAGTGTG	600
TCTACTGTTA TTAACATTGT GTCTTGTCTT GGAGCTAGTG GATCTCAAAG GTGGGTTTTT	660
ACAAACGAGG GTGCTATCCT TAACTTGAAG AAAGGTCCTG CTATGGATGT TGCTCAGGCT	720
AACCCTAAGT TGAGAAGGAT TATCATTTAC CCAGCTACTG GTAAGCCTAA CCAGATGTGG	780
TTGCCAGTTT TTTAT	795

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 32:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 795 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 32:

GACGATGTGA CATGTTCTGC ATCTGAACCA ACTGTTAGGA TCGTTGGAAG AAACGGTATG	60
CGTGTTGATG TTCGGGACGA TGAAGTTTCAT GACGGTAACC AAATCCAAC TTGGCCTAGT	120
AAGTCTAATA ACGACCCAAA CCAACTTTGG ACTATTAAGA GAGACGGTAC AATCAGGTCT	180
AACGGATCTT GTCTTACTAC ATACGGTTAC ACTGCAGGAG TTTACGTTAT GATTTTTGAT	240
TGCAACACAG CAGTTAGAGA AGCTACAATC TGGCAAATCT GGGATAACGG AACTATTATT	300
AACCCTCGTT CTAAGTTGGT GCTTGCTGCT TCTAGTGGTA TTAAGGGAAC AACTTTGACT	360
GTTTCAGACTT TGGACTATAC TCTTGGTCAA GGATGGTTGG CTGGAAACGA CACAGCTCCT	420
AGAGAAGTTA CAATCTACGG ATTTAGAGAT TTGTGTATGG AGTCTAACGG TGGATCTGTT	480
TGGGTTGAAA CTTGTGATTC ATCTCAGAAA AATCAGGGCA AGTGGGCACT TTATGGTGAC	540
GGAAGTATCA GACCTAAGCA GAATCAGGAT CAGTGTTTGA CATCCGGTAG GGATAGTGTG	600
TCTACTGTTA TTAACATTGT GTCTTGTCTT GGAGCTAGTG GATCTCAAAG GTGGGTTTTT	660
ACAAACGAGG GTGCTATCCT TAACTTGAAG AACTCTCTTA TGGTGGATGT TGCTCAGGCT	720
AACCCTAAGT TGAGAAGGAT TATCATTTAC CCAGCTACTG GTAAGCCTAA CCAGATGTGG	780



39-40

TTGCCAGTTT TTTAT

795

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 33:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 20 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 33:

GTNMGNGAYG AYGAYTTYCA

20

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 34:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 20 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 34:

ATYTGRTTNG GYTTNCCNGT

20

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 35:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 21 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 35:

CACAGCAGTA TTACAGTCGA A

21

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 36:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 24 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear



1

7

0

2

40-40

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 36:

GTCTATGTGA TGATCTTCGA CTGT

24

